Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

VERGLEICH EINES PFLANZLICHEN CHOLERETIKUMS GEGEN DAS GEMISCH CHOLERETIKUM/SPASMOLYTIKUM UND EINE PLACEBO-SUBSTANZ IM KLINISCHEN VERSUCH

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingrid Pröll
aus Erlangen

Würzburg, 15. 9. 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

VERGLEICH EINES PFLANZLICHEN CHOLERETIKUMS GEGEN DAS GEMISCH CHOLERETIKUM/SPASMOLYTIKUM UND EINE PLACEBO-SUBSTANZ IM KLINISCHEN VERSUCH

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingrid Pröll
aus Erlangen

Würzburg, 15. 9. 1980

Referent:	Prof. Dr. L. Maiwald
Korreferent:	Prof. Dr. K. Kochsiek
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

II. ALLGEMEINER TEIL 2

A. Abhängigkeit der Gallebildung bzw. des Galle- und Pankreasflusses beim Menschen unter physiologischen Bedingungen

1. Gallesekretion 2
   a. nervale Einflüsse 3
   b. humorale Einflüsse 4
   c. Einflüsse durch die Nahrung 5

2. Pankreassekretion 6
   a. nervale Einflüsse 6
   b. humorale Einflüsse 7
   c. Einflüsse durch die Nahrung 8

B. Unterschiede der choleretischen Wirkung von

1. Reinsubstanzen
   a. chemisch 10
   b. pflanzlich 13

2. Substanzgemischen 15

3. Verdünnungen 17

C. Einfluß der Untersuchungsmethode auf Aussagen hinsichtlich des Gallenflusses 20

III. FRAGESTELLUNG 26

IV. PROBANDENGUT, MATERIAL, METHODE

A. Zahl und Art der Probanden 27

B. Verfahren der Saftgewinnung und Art der Stimulation 27

C. Bestimmungsmethoden 29

D. Art der Auswertung 31

V. ERGEBNIS

A. Vergleich der Mittelwerte der Fraktionen 32

B. Vergleich der Stundenleistungen 44

C. Zusammenfassung des Ergebnisses 52

VI. DISKUSSION

A. Diskussion der Methode 53

B. Diskussion des Ergebnisses 54

C. Praktische Bedeutung des Untersuchungsergebnisses 55

VII. ZUSAMMENFASSUNG 56

VIII. LITERATURVERZEICHNIS 57

I. EINLEITUNG

Pflanzlichen Stoffen mit choleretisch-cholekinetischer Wirkung wird meistens eine echte Aktivierung des Gallenflusses nicht zugesprochen, da die Möglichkeiten der Objektivierung beschränkt sind.

In der vorliegenden Untersuchung war es möglich, eine Gruppe freiwilliger Probanden dreimal zu untersuchen, d. h., nach Legen einer Duodenalsonde die choleretisch-cholekinetische Wirkung zu prüfen. Als Mittel wurde ein Gemisch aus pflanzlichen Stoffen verwendet, das gleiche Gemisch unter Zusatz eines Spasmolytikums hinsichtlich der Wirkung geprüft und bei einer dritten Sondierung schließlich auch eine Placebosubstanz intraduodenal verabreicht, welche hinsichtlich der Zusammensetzung keine Ähnlichkeit mit den pflanzlichen Wirkstoffen hatte.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Abhängigkeit der Gallebildung und des Gallen- bzw. Pankreasflusses beim Menschen unter physiologischen Bedingungen

1. Gallesekretion

Die tägliche Galleproduktion beim Menschen liegt zwischen 800 und 1100 ml (30). Man unterscheidet heute drei Fraktionen des Gallevolumens: eine kanalikuläre bzw. hepatozytäre gallensäureabhängige und gallensäureunabhängige sowie eine duktuläre Volumenfraktion. Wesentlichster Faktor der gallensäureabhängigen Gallenbildung ist die aktive Sekretion von Gallensäuren. Diese führt zu einem osmotischen Gradienten, der die Filtration von Wasser und Elektrolyten durch die kanalikuläre Membran der Leberzelle bewirkt (54). Daneben gibt es auch eine kanalikuläre gallensäureunabhängige Volumenfraktion, deren Anteil beim Menschen 40 - 50 % des hepatozytären Gallenflusses ausmacht (71). Man nimmt an, daß diese Fraktion durch aktiven Transport von Natriumionen bedingt ist. Für diese Hypothese spricht die enge Beziehung zwischen der Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase in der kanalikulären Membran und der gallensäureunabhängigen Volumenfraktion sowie die Verminderung dieser Fraktion durch Inhibitoren des aktiven Natriumtransportes (71). Eine weitere Volumenvermehrung, die duktuläre Fraktion, findet in den Gallengängen statt, wo Wasser und Elektrolyte, vor allem Bikarbonat, sezerniert werden.

Im folgenden wird die Abhängigkeit der Gallesekretion beim Menschen von verschiedenen Einflüssen erörtert:

a. nervale Einflüsse

Seit Tantury und Ivy (91) 1938 erstmals beschrieben, daß elektrische Stimulation des N. vagus zu einer erhöhten Gallesekretion führt, ist häufig untersucht worden, welche Rolle das Nervensystem bei der Regulation der Gallesekretion spielt. Konturek et al. konnten zeigen, daß Stimulation des Vagus mit 2-Desoxyglucose zu einem Anstieg des Gallenflusses und der Ausscheidung von Feststoffen führt (53). Ebenso stimuliert die durch Insulin induzierte Hypoglykämie die Gallesekretion, während nach bilateraler Vagotomie oder Gabe von Anticholinergika der choleretische Effekt von Insulin ausbleibt (34). Powell et al. beobachteten dann jedoch an Versuchen mit Hunden, daß Scheinfütterung, als starker Reiz des Vagus bekannt, nur eine sehr geringe Vermehrung der Gallesekretion bewirkte (75). Auch Kaminski et al. folgerten aus den Ergebnissen nach elektrischer Stimulation des Vagus, daß dieser nur eine geringe Bedeutung für die hepatozytäre Gallesekretion hat (52).

Die Stimulation des Sympathikus führt zu einer Reduktion des Gallenflusses, was möglicherweise über eine Änderung der Leberdurchblutung durch Vasokonstriktion geschieht (90).

Alle diese Versuche wurden an Hunden durchgeführt. Die einzige Untersuchung, die sich mit dem Einfluß des Vagus auf die Gallesekretion des Menschen befaßt, beschrieben Baldwin et al. (2). Sie prüften die Wirkung von Insulin und Atropin an neun cholezystektomierten Patienten mit T-Drainage. Intravenös verabreichtes Insulin führte zu einer signifikanten Vermehrung des Gallevolumens, während die Feststoffausscheidung unverändert blieb. Die erhaltene Gallenmenge war dann am größten, wenn die Blut-

zuckerwerte sehr niedrig waren. Daß diese Cholerese vagal bedingt ist, zeigt die Tatsache, daß die Steigerung des Gallenflusses durch die gleichzeitige Gabe von Atropin vollständig aufgehoben wird.

Trotz der zahlreichen Untersuchungen ist es noch nicht klar, wie und in welchem Ausmaß der Vagus die Gallesekretion beeinflußt, da die Untersucher zum Teil zu kontroversen Ergebnissen kamen.

b. humorale Einflüsse

Eine Anregung der Cholerese durch Sekretin wurde erstmals von den Entdeckern dieses Hormons, Bayliss und Starling, beschrieben (5) und später in vielen Untersuchungen an verschiedenen Tierarten bestätigt (54). Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, daß Sekretin zu einer Steigerung des Galleflusses führt (8). Besonders die Bikarbonatkonzentration steigt während der Sekretincholerese stark an, wogegen die Sekretion von Gallensäuren nicht beeinflußt wird (8,64). Es ist deshalb anzunehmen, daß Sekretin im Bereich der Gallenwegsepithelien wirkt.

Cholezystokinin bewirkt beim Menschen ebenfalls einen vermehrten Gallenfluß. Ähnlich wie bei der Sekretincholerese kommt es auch hier zu einem Anstieg der Bikarbonatkonzentration, während die Gallensäuresekretion nicht gesteigert wird (8).

Gastrin und Histamin führten bei Versuchen an Hunden ebenfalls zu einer vermehrten Cholerese ohne Steigerung der Gallensäureausscheidung. Die Wirkung auf den Gallefluß war allerdings schwächer als die von Sekretin (99). An fisteltragenden Patienten wurde dann nachgeprüft, ob diese beiden Hormone auch die Cholerese beim Menschen zu

steigern vermögen. Hier war eine direkte Wirkung jedoch nicht nachweisbar. Gastrin und Histamin stimulieren aber die Magensäuresekretion und führen so über die dadurch bedingte Sekretinausschüttung indirekt zu einem vermehrten Gallenfluß (9).

c. Einflüsse durch die Nahrung

In zahlreichen Tierexperimenten ist der Einfluß der verschiedenen Nahrungsmittel auf die Gallesekretion untersucht worden. Faßt man die Ergebnisse zusammen, so bewirkt Nahrungsaufnahme in jedem Fall eine vermehrte Gallesekretion. Fleisch regt die Galleproduktion am stärksten an, während Kohlenhydrate der schwächste Reiz für die Sekretion der Galle sind (Literatur siehe 62). In neueren Untersuchungen an Hunden haben Nahrwold und Grossman gezeigt, daß Nahrungsaufnahme zu einem signifikanten Anstieg des Gallevolumens, der Gallensalz- und Bikarbonatkonzentration führt (63). Ebenfalls beim Hund sahen Jones und Grossman, daß die Größe des vermehrten Gallenflusses von der Menge der Nahrung abhängig ist, und daß mehrmaliges Füttern zu keinem stärkeren Gallefluß führt als die einmalige Gabe derselben Menge Futter (48).

Bei seinen "Beobachtungen der Gallesekretion des Menschen" prüfte Mollowitz an elf cholezystektomierten Patienten mit T-Drainage, in welcher Form sich die normale Mischkost auf den Gallefluß auswirkt (62). Auch hier zeigte sich, daß Nahrungsaufnahme zu einer vermehrten Galleproduktion führt, während an Fastentagen eine erhebliche Verringerung des Gallevolumens registriert wurde.

Als neueste Arbeit liegt eine Untersuchung von Brunner vor, der bei zwölf gesunden Probanden die Abhängigkeit der Gallesekretion von der Magenentleerung mittels duo-

denaler Markerperfusion prüfte (15). Die Gallensäuresekretion steigt nach der ersten Mahlzeit des Tages signifikant an, und dieser erhöhte Gallenfluß wird aufrecht erhalten, solange Nahrung das Duodenum passiert. Während der Verdauung einer Testmahlzeit durchläuft der Gallensäurepool etwa zweimal den enterohepatischen Kreislauf. Neben der enterohepatischen Zirkulation sind die gastrointestinalen Hormone sowie das autonome Nervensystem für den verstärkten Gallefluß nach Nahrungsaufnahme verantwortlich.

2. Pankreassekretion

Beim exokrinen Pankreas kann man zwei Strukturelemente unterscheiden. Die Gangepithelien und Schaltstückzellen sezernieren Wasser und Ionen, vor allem Bikarbonat. Diese hydrokinetische Funktion bewirkt eine Ausschwemmung der Enzyme und eine Neutralisation des Magensaftes. Die Enzymsynthese findet in den Azinuszellen statt. Die Abgabe dieser Enzyme wird als ekbolische Pankreasfunktion bezeichnet (30). Täglich werden etwa 1000 ml Pankreassaft ausgeschieden (30). Die Menge sowie die Zusammensetzung des Sekrets ist abhängig von verschiedenen Einflüssen:

a. nervale Einflüsse

In verschiedenen Tierexperimenten wurde beobachtet, daß Elektrostimulation der Vagusstämme ebenso wie die Applikation von Parasympathomimetika zu einem starken Anstieg der Enzymsekretion und einer im Vergleich dazu etwas geringeren Vermehrung der Volumen- und Bikarbonatmengen führt (Literatur siehe 32). Auch beim Menschen findet sich eine hohe Ansprechbarkeit des Pankreas auf cholinerge Reize (32). So konnten Dreiling und Janowitz eine ausgeprä-

te Hemmung der basalen sowie der durch Sekretin stimulierten Volumen- und Bikarbonatsekretion nachweisen (22). Die Existenz einer cephalen Phase der Pankreassekretion beim Menschen wurde von Sarles et al. beschrieben (83). Durch Anticholinergikagabe konnte diese durch Sinneswahrnehmungen stimulierte Pankreassekretion erheblich vermindert werden.

Während es als erwiesen gilt, daß der Vagus eine direkte stimulierende Wirkung auf die ekbolische und die hydrokinetische Pankreasfunktion hat, ist der Einfluß des Sympathikus auf die Pankreassekretion noch nicht eindeutig geklärt. Im Tierexperiment führte die Gabe von Adrenalin oder Noradrenalin zu einer starken Hemmung der Pankreassekretion. Dies wird durch den vasokonstriktorischen Effekt dieser Substanzen und eine möglicherweise direkte Wirkung an der Pankreaszelle selbst erklärt (32). Über adrenerge Einflüsse auf die Pankreassekretion beim Menschen liegen noch keine Untersuchungen vor.

b. humorale Einflüsse

Sekretin, das hauptsächlich in der Mukosa des Duodenums gebildet wird, wirkt auf die Gangepithelien und Schaltstückzellen und regt so die Wasser- und Bikarbonatsekretion des Pankreas an (32). Eine erhöhte Enzymkonzentration zu Beginn einer Stimulationsperiode mit Sekretin kommt als "Washing-out-Phänomen" durch Ausschwemmung von Enzymen aus dem Gangsystem zustande (44).

Cholezystokinin löst die Sekretion eines fermentreichen Pankreassaftes aus, indem es die Freisetzung von Enzymen aus den Azinuszellen bewirkt. Ob es darüber hinaus auch die Enzymsynthese beeinflussen kann, ist noch nicht eindeutig geklärt. Neben seiner Wirkung auf die ekbolische

Pankreasfunktion fördert Cholezystokinin beim Menschen auch die Volumen- und Bikarbonatsekretion (32).

Aufgrund seiner molekularen Ähnlichkeit mit Cholezystokinin vermag auch Gastrin die Enzymsekretion zu steigern. Daneben hat Gastrin auch in geringem Maße einen hydrokinetischen Effekt auf das exokrine Pankreas (32).

Neben diesen Hormonen ist Galle ein starker Reiz für die Pankreassekretion (29, 66, 67). Forell et al. zeigten, daß es die Gallensalze sind, die besonders die ekbolische aber auch die hydrokinetische Funktion des Pankreas stimulieren (31). Da Cholezystokinin durch seine choleretische und cholekinetische Wirkung zu einer Abgabe von Galle ins Duodenum führt, steigert es so auch indirekt die Pankreassekretion.

c. Einflüsse durch die Nahrung

Aminosäuren führen zu einem starken Anstieg der Enzymsekretion sowie einer geringeren Vermehrung der Volumen- und Bikarbonatsekretion. Die stimulierende Wirkung der Aminosäuren läßt sich über eine Freisetzung von Cholezystokinin erklären, da intravenös verabreichte Aminosäuren keinen Einfluß auf die Pankreassekretion haben. Ebenfalls eine starke Steigerung der Pankreassekretion bewirken Fettsäuren; auch sie stimulieren die ekbolische Funktion mehr als die hydrokinetische. Nach Kohlenhydratgabe wird dagegen keine Änderung der Pankreassekretion beobachtet (32).

Brunner hat an gesunden Probanden mittels duodenaler Markerperfusion untersucht, wie sich die Enzymsekretion des Pankreas nach drei Testmahlzeiten ändert, die um 8, 12 und 18 Uhr eingenommen wurden (15). Nach der ersten Mahl-

zeit steigt die Sekretion der Pankreasenzyme signifikant über das Ausgangsniveau an und bleibt so lange konstant erhöht, wie die Magenentleerung andauert. Die zweite und dritte Mahlzeit führen zu keiner weiteren Steigerung der Sekretion. Dies liegt daran, daß die zur Ausschüttung von Enzymen nötige Schwellendosis von Cholezystokinin so niedrig liegt, daß noch geringe Nahrungsmengen im Dünndarm eine fast maximale Enzymsekretion des Pankreas hervorrufen. Während des Fastens wird dagegen nur eine minimale Menge an Saft abgesondert. Davenport berichtet von einem Patienten mit drainiertem Ductus pancreaticus, dessen Bauchspeicheldrüse am Tag nur 5 ml sezernierte, wenn der Magen fortlaufend durch eine Sonde abgesaugt wurde (19).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Nahrungsaufnahme zu einer stark vermehrten Pankreassekretion führt, die über Sekretin und Cholezystokinin sowie duodenopankreatische Reflexbögen, also Acetylcholin, vermittelt wird.

B. Unterschiede in der choleretischen Wirkung

Choleretika sind Stoffe, die eine gesteigerte Gallenbildung in der Leber verursachen und zu einer vermehrten Gallesekretion durch die Leber beitragen. Es gibt eine Vielzahl von Präparaten, die den Gallefluß erhöhen. Neben einer Reihe von chemischen Substanzen enthalten sie vor allem pflanzliche Stoffe, wobei der überwiegende Teil der Präparate aus mehreren Komponenten besteht.

Sieht man die Literatur über Choleretika durch, stellt man fest, daß die Wirkung dieser Stoffe zum Teil am Menschen geprüft wurde, zum Teil in Versuchen an ver-

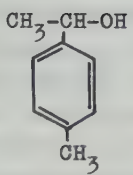
schiedenen Tierarten. Man kann deshalb die Ergebnisse nicht ohne weiteres miteinander vergleichen. In vielen Versuchen wurde jedoch die Wirkung der zu testenden Substanz der von Dehydrocholsäure gegenübergestellt. Die choleretische Wirkung von Dehydrocholsäure ist seit langem bekannt. Diese synthetische Tri-keto-Gallensäure stimuliert die Cholerese sogar noch stärker als dies physiologisch vorkommende Gallensäuren vermögen (86). Im folgenden wird deshalb beim Vergleich der einzelnen Choleretika die Dehydrocholsäure als Maßstab für die choleretische Wirkung genommen.

1. Reinsubstanzen

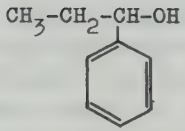
a. chemisch

Gallenwirksame chemische Substanzen gehören den verschiedensten chemischen Gruppen an. Der Synthese dieser Stoffe ging in vielen Fällen die Isolierung der wirksamen Substanzen aus Pflanzen voraus, so z.B. beim Tolylmethylcarbinol. Tolylmethylcarbinol ist das choleretisch wirksame Agens von Temoelavac, einer aus Indonesien importierten Droge, die aus dem Wurzelstock einer Curcuma-Art gewonnen wird, und schon Ende der zwanziger Jahre als Choleretikum Verwendung fand (78). Später wurden andere Carbinole und ähnliche Verbindungen synthetisiert, die ebenso gut oder besser choleretisch wirksam sind als das Tolylmethylcarbinol.

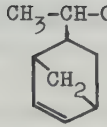
An den Strukturformeln der im folgenden beschriebenen Substanzen erkennt man ihre chemische Verwandtschaft:



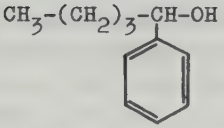
Tolylmethylcarbinol



1-Phenylpropanol



Bernsteinsäure-mono-(2,5-endomethylen-cyclohexenyl)-äthylester



1-Phenylpentanol

In einer Zusammenstellung verschiedener gallenwirksamer Substanzen von Dallacker et al. findet sich auch Tolylmethylcarbinol, das ebenso stark choleretisch ist wie die Dehydrocholsäure (16). Dies wird von Götz bestätigt, der berichtet, daß die Gallensekretion nach intraduodenaler Gabe von Tolylmethylcarbinol um das 4,5 - 7fache und nach oraler Verabreichung um das 3fache gesteigert wird (38).

Ein mindestens ebenso wirksames Choleretikum ist 1-Phenylpropanol. Surke sah nach beiden Substanzen eine Steigerung der Gallensekretion um 150 % und der Trockensubstanz um 100 % (89). In einer anderen Arbeit wird von einer Zunahme des Bilirubingehaltes auf das 2,5fache und des Cholsäuregehaltes auf das 3fache berichtet (38).

Wird die Kohlenstoffkette um zwei Methylgruppen verlängert, erhält man das 1-Phenylpentanol, dessen choleretische Wirkung ebenfalls annähernd der der Dehydrocholsäure entspricht (6). Koss verglich den Einfluß von Tolylmethyl-

carbinol, 1-Phenylpropanol und 1-Phenylpentanol auf Volumen, Natrium-, Kalium- und Feststoffkonzentration der Galle bei Ratten und konnte zeigen, daß diese drei Substanzen bei allen vier Parametern in etwa dieselbe Zunahme erzielten (55). Zu einem anderen Ergebnis kam Engelhorn bei seinen Choleresevversuchen, ebenfalls an Ratten (23). Er berichtet, daß Tolylmethylcarbinol die Gallensekretion um 27 %, 1-Phenylpropanol um 80 % und 1-Phenylpentanol um 90 % steigert. Mit 1-Phenylpentanol konnte die Cholerese außerdem im Vergleich mit den beiden erstgenannten Mitteln doppelt so lange aufrecht erhalten werden.

Ein anderes sehr wirksames Choleretikum ist Bernsteinsäure-endomethylen-cyclohexenyl-äthylester. Bei Ratten wurden Ausgangssekretion und Menge der Gallenbestandteile um durchschnittlich 150 - 200 % gesteigert. Auch beim Menschen kam es zu einer 90 bis 120 Minuten anhaltenden Sekretionssteigerung und bei 18 von 29 Patienten zu einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das Doppelte bis Dreifache (78).

Über tierexperimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Piprozolin berichten Koss et al. (56). Sie verglichen die ausgeschiedene Gallenmenge nach Piprozolin und nach 1-Phenylpropanol und stellten fest, daß die Wirkung von Piprozolin bei der Ratte 2,5mal und beim Hund sogar 3,5mal stärker ist als die von 1-Phenylpropanol.

Nachdem die choleretische Wirkung von Butoxy-phenoxy-propanol in umfangreichen Tierversuchen nachgewiesen worden war, prüften Wolf et al. diese Substanz an gesunden Versuchspersonen (97). An verschiedenen Untersuchungstagen wurden je 50, 100 und 200 mg der Trockensubstanz sowie als Placebo die gleiche Menge Aqua dest. instilliert. Sowohl Volumen als auch Gesamtgallensäuren, Cholesterin, Phospho-

lipide und Gesamtbilirubin wurden dosisabhängig und signifikant vermehrt ausgeschieden.

b. pflanzlich

Schon von altersher hat man versucht, gallenwirksame Substanzen aus Pflanzen zu gewinnen. Meist werden alkoholische und wäßrige Extrakte getrockneter Pflanzenteile oder die durch weitere Reinigung der Auszüge entstehenden ätherischen Öle verwendet. Die Zusammensetzung der gewonnenen Extrakte ist durch unterschiedliche Erntezeit und Witterungseinflüsse nie einheitlich (16), weshalb Prüfungen verschiedener Untersucher noch schwerer zu vergleichen sind als dies bei chemischen Substanzen der Fall ist.

Böhm hat die choleretische Wirkung von acht Arzneipflanzen an Ratten untersucht, und zwar jeweils deren wäßrige und alkoholische Auszüge (11). Bei allen Pflanzen war die Steigerung des Gallenflusses geringer als nach Dehydrocholsäure. Es wurden jedoch Unterschiede in der choleretischen Wirkung sowohl zwischen den einzelnen Pflanzen als auch zwischen wäßrigem und alkoholischem Extrakt festgestellt:

Artemisia absinthium (Wermut) gehört zu den drei am stärksten wirksamen Pflanzen, d.h., daß es die Gallenabsonderung um über 40 % erhöht. Es ist zudem die einzige der acht Pflanzen, deren wäßriger Auszug ebenfalls eine Steigerung der Cholerese bewirkt.

Auch die Sandstrohblume (Helichrysum arenarium) und der Löwenzahn (Taraxacum officinale) steigerten den Gallefluß um mehr als 40 %. Die starke choleretische Aktivität des Löwenzahns konnten Pirtkien et al. bestätigen (73): es kam bei Ratten zu einer statistisch gesicherten Steigerung

der Cholerese.

Peumus boldus, das als choleretisch wirksame Substanzen verschiedene Terpene enthält, wurde von mehreren Autoren getestet (11, 16, 39, 73). Alle berichten von einer Vermehrung des Gallevolumens und der Trockensubstanz. Ebenso wie Peumus boldus führt die Artischocke (Cynara scolymus) zu einer Zunahme des Gallenflusses um 20 bis 40 %.

Als eben noch deutlich wahrnehmbare Steigerung der Cholerese bezeichnet Böhm eine Volumenzunahme von 20 %, wie sie der Gelbe Enzian (Gentiana lutea) bewirkt. Unter den geforderten 20 % lagen die Mariendistel (Carduus marianus) und Calendula officinalis.

Nieschulz et al. überprüften an Ratten die Wirkung der Fluidextrakte von Pfefferminze, Gelbwurz, Temoe lavac, Sandstrohblume, Mariendistel, Gemeinem Katzenpfötchen, Eberraute, Großer Klette, Weinraute, Schöllkraut und Schlafmützchen (65). Sie fanden, daß alle choleretisch wirksam sind; die besten Ergebnisse wurden jedoch mit den Fluidextrakten aus der Eberraute (Artemisia abrotanum) erhalten. In einem Vorversuch zeigten sie, daß intraduodenal instillierter Alkohol allein weder die Gallensekretion noch die Ausscheidung von Feststoffen beeinflußt. Nach intraduodenaler Applikation des Eberrautenextraktes kam es dann zu einer Erhöhung der Galleabsonderung um 60 % und der Feststoffe um 50 %. Es gelang den Untersuchern, einige neue Inhaltsstoffe der Artemisia-Droge herauszufinden und ihre chemische Struktur zu klären. Davon besitzt Isofraxidin die stärkste choleretische Wirkung. Bei der Steigerung des Gallevolumens übertraf es mit 116 % noch die Dehydrocholsäure (103 %); die Feststoffausscheidung stieg um 80 % und lag damit nur knapp unter der Dehydrocholsäure.

2. Substanzgemische

Die meisten der im Handel befindlichen Choleretika sind Substanzgemische. Oft handelt es sich um die Kombination von pflanzlichen Wirkstoffen mit einer chemischen Substanz, noch häufiger um die von Extrakten verschiedener Pflanzen. Es stellt sich nun die Frage, wie sich die Wirkung der Drogenmischung von der der Reinsubstanzen unterscheidet.

Baumann et al. untersuchten an 28 Patienten mittels Duodenalsonde die Wirkung einer Carduus marianus-Chelidonium-Curcuma-Suspension (4). Von diesen drei Substanzen ist nur vom Gelbwurz (Curcuma) eine gute choleretische Wirksamkeit bekannt (39), während die vom Schöllkraut (Chelidonium majus) und der Mariendistel (Carduus marianus) sehr gering ist (11, 39, 99). Die Pflanzendrogenmischung dagegen brachte überzeugende Ergebnisse: das Gallevolumen stieg im Vergleich zur Basalsekretion um 369 %, Bilirubin um 285 %.

Zu einem analogen Ergebnis kam Sturm (88). Sie prüfte den Unterschied in der Sekretionsleistung nach Gabe von Spinatsekretin allein sowie in doppelter Menge als Kombinationspräparat, das neben dem Spinatsekretin Alkoholextrakte anderer pflanzlicher Stoffe enthielt. Reines Spinatsekretin führte zu einer geringeren Volumensteigerung als seine Kombination mit anderen pflanzlichen Stoffen. Noch deutlicher war der Unterschied in der Bilirubinexkretionsleistung: das Kombinationspräparat führte zu einer erheblichen Steigerung, während nach Spinatsekretin allein die Werte gegenüber der Leersekretion sogar absanken.

Das 1-Phenylpentanol wurde bereits bei den chemischen Choleretika besprochen. Es vermochte bei Ratten den Gal-

lefluß um 125 % zu steigern und war damit nicht ganz so wirksam wie die Dehydrocholsäure, nach der es zu einer Volumenzunahme von 151 % kam. Dieses 1-Phenylpentanol befindet sich auch als Kombinationspräparat auf dem Markt, und zwar zusammen mit einem Spasmolytikum, dem Dimethyloktyl-Benzilsäureäthylester-ammoniumbromid. Wolf hat diese Kombination an 34 duodenalsondierten Patienten untersucht und konnte eine hervorragende choleretische Wirkung feststellen: das Gallevolumen stieg um 126 %, die Bilirubinausscheidung um 362 % und die Cholesterinausscheidung um 177 % (98). Sehr interessant ist in dieser Arbeit auch eine andere Versuchsanordnung, wo Wolf bei zwei Patienten die Wirkung des Kombinationspräparates mit der von Dehydrocholsäure vergleicht. Im Rahmen von therapeutischen duodenalen Ablaufsonden wurden die Patienten in dreitägigen Intervallen insgesamt siebenmal sondiert; zwei Sonden ohne Choleretikum galten als Leerversuch, bei zwei Sonden wurde Dehydrocholsäure intravenös gegeben und bei drei Sonden das Kombinationspräparat intraduodenal. Im Vergleich zum Leerversuch stieg nach Dehydrocholsäure das Gallevolumen um 69 % und das Bilirubin um 72 % an. Das Kombinationspräparat übertraf die Wirkung der Dehydrocholsäure: es führte zu einer Volumensteigerung von 105 % und einer Bilirubinexkretionssteigerung von 94 %, während 1-Phenylpentanol allein der Wirkung der Dehydrocholsäure unterlegen war.

Noch ein anderes Kombinationspräparat wurde hinsichtlich seiner choleretischen Wirksamkeit mit der Dehydrocholsäure verglichen (61). Es ist dies eine Terpenkombination, bestehend aus Menthol, Menthon, Pinen, Borneol, Camphen, Cineol und Oleum olivarum. Terpene sind Hauptbestandteil der aus Pflanzen gewonnenen ätherischen Öle und gehören neben den Gallensäuren zu den stärksten Choleretika. Während die Dehydrocholsäure die Gallenflüssigkeit um 65 %

zu steigern vermochte, waren dies bei der Terpenkombination 150 %; die Zunahme der Trockensubstanz betrug 140 %, bei der Dehydrocholsäure 80 %. Doch nicht nur hinsichtlich der Wirkungsstärke, sondern auch bezüglich der Wirkungsdauer war die Terpenkombination der Dehydrocholsäure überlegen.

In einer anderen Arbeit hat Eulenburg fünf handelsübliche Choleretika, die alle als Kombinationspräparat vorlagen, an Patienten mit T-Drain untersucht und festgestellt, daß die Wirkung aller fünf Präparate geringer ist als die der Dehydrocholsäure.

Aufgrund der durchgesehenen Untersuchungen kommt man zu dem Ergebnis, daß das Kombinationspräparat in jedem Fall stärker choleretisch wirksam ist als eines seiner Bestandteile.

3. Verdünnungen

Ein sehr wichtiges Kapitel in der Homöopathie ist die Arzneimittelzubereitung. Außer den Urtinkturen, das sind die Essenzen und Tinkturen, die meist aus den Frischkräutern gewonnen werden, spielen Verdünnungen eine große Rolle (89). Die Verdünnungen werden durch Verschüttelung einer Arzneisubstanz in Alkohol im Verhältnis 1:10 erhalten (Dezimal-Potenzen "D"). So bedeutet "D 1" eine Verdünnung 1:10, "D 2" 1:100 usw. Hahnemann bediente sich dieser Zubereitungstechnik zur "Arzneikraftentwicklung", zur "Aufschließung der Arzneistoffe" und "Offenbarung ihrer speziellen Arzneikräfte". Es soll bei den Verdünnungen zur Wirkungssteigerung durch Dispersion durch Entfaltung der "inneren" Oberfläche disperser Stoffe kommen (93).

Bei Durchsicht der Literatur fand sich nur eine Arbeit, in der die choleretische Wirksamkeit der Urtinktur mit der ihrer Verdünnung verglichen wurde (89). Carduus marianus, Chelidonium majus, Lycopodium und Boldo wurden Ratten intraduodenal sowohl als Urtinktur als auch in ihrer 1000fachen Verdünnung (D 3) gegeben. Chelidonium majus und Lycopodium waren weder in der Urtinktur noch in der Verdünnung choleretisch wirksam. Nach Gabe der Urtinktur von Boldo nahm die Gallesekretion gegenüber der Leersekretion um 37 % zu, nach Gabe der Verdünnung fand sich dagegen keine Steigerung. Ähnlich war es bei Carduus marianus, wo die Verdünnung keinen vermehrten Gallefluß bewirkte, während dies bei der Urtinktur der Fall war.

Der besseren Übersicht wegen sollen im folgenden noch einmal die Arbeiten aufgeführt werden, in denen die choleretische Wirksamkeit eines Stoffes mit der der Dehydrocholsäure verglichen wurde:

Substanz	Cholerese-steigerung	zum Vgl. Dehydro-cholsre.	Autor
1. Reinsubstanz			
a. chemisch			
Tolylmethylcarbinol	154 %	400 %	Surke
1-Phenylpropanol	153 %	400 %	Surke
1-Phenylpentanol	124 %	151 %	Beck
b. pflanzlich			
Peumus boldus	37 %	400 %	Surke
Carduus marianus	14 %	400 %	Surke
Myrica cerifera	20 %	400 %	Surke
Taraxacum offic.	12 %	400 %	Surke

Substanz	Choleresesteigerung	zum Vgl. Dehydrocholsre.	Autor
Artemisia absinth.	auf die Angabe von		Böhm
Calendula officin.	prozentualen Werten		Böhm
Cynara scolymus	hat der Autor ver-		Böhm
Gnaphalium arenar.	zichtet, "da diese im		Böhm
Peumus boldus	Vergleich zu den Cho-		Böhm
Carduus marianus	leresesteigerungen		Böhm
Gentiana lutea	nach Dehydrocholsäure		Böhm
Taraxacum offic.	doch gering sind"		Böhm
2. Substanzgemische			
1-Phenylpentanol und Spasmolytikum	105 %	69 %	Wolf
Terpenkombination	150 %	65 %	Mörsdorf
5 verschiedene Kombinationspräparate	geringer als Dehydrocholsäure		Eulenburg
3. Verdünnungen	Ø	400 %	Surke

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die choleretische Wirksamkeit von chemischen Reinstoffen annähernd der der Dehydrocholsäure entspricht; pflanzliche Stoffe waren sehr viel schwächer wirksam, während einige Substanzgemische die Wirkung der Dehydrocholsäure noch übertrafen. Nach Verdünnungen kam es zu keiner Steigerung der Cholerese.

C. Einfluß der Untersuchungsmethode auf Aussagen hinsichtlich des Galleflusses

Zur Untersuchung der Gallesekretion stehen grundsätzlich zwei Methoden zur Verfügung, einmal die Duodenalsondierung, zum anderen die im Rahmen chirurgischer Behandlung angelegte äußere Drainage des Ductus choledochus.

Die Duodenalsondierung bietet die einzige Möglichkeit, Gallensaft von gesunden Probanden auf unblutige Weise zu gewinnen. 1909 veröffentlichte Einhorn die Technik einer einläufigen Sonde (62). Der Vorteil dieser Sonde ist der, daß sie leicht einzuführen ist und für den Patienten nur eine geringe psychische Belastung darstellt. Dadurch, daß sie dünnkalibrig ist, bedingt sie auch kaum eine mechanische Irritation des Magens oder Dünndarms. Der große Nachteil ist, daß neben Galle auch Magen- und Pankreassaft sowie Duodenalsekret gewonnen wird, wobei eine Trennung des Gallensaftes von den übrigen Bestandteilen nicht möglich ist. Hinzu kommt, daß man nie die gesamte sezernierte Menge erhält, da ein Teil in tiefere Darmabschnitte abfließt. Diesem Problem kann jedoch dadurch begegnet werden, daß eine definierte Menge eines unlöslichen, sich gleichmäßig verteilenden Stoffes zugesetzt wird, anhand dessen Verdünnung eine Aussage über die wahre Volumenleistung gemacht werden kann. Die heute meist verwendete Markersubstanz ist das nicht resorbierbare Polyäthylenglykol, mit dessen Hilfe man "eine exakte quantitative Bestimmung duodenaler Resorptions- und Sekretionsvorgänge" (14) erhält. Weiter wird an der Einhorn-Sonde bemängelt, daß bei wiederholter Untersuchung derselben Probanden differierende Ergebnisse erhalten werden. Das trifft sicherlich für den Einzelpatienten zu. Verläßliche Aussagen erhält man aber, wenn anstelle der Einzelwerte das Gruppenverhalten, also der Gruppenmittelwert pro Zeitein-

heit, herangezogen wird (60).

Mit der von Lagerlöf entwickelten doppelläufigen Sonde, deren eines Ende nur bis in den Magen reicht, kann man gleichzeitig den Magensaft absaugen. So soll der Übertritt von Mageninhalt ins Duodenum vermieden werden, und somit wäre eine Fehlerquelle ausgeschaltet. Allerdings ist es zweifelhaft, ob der Magensaft auch wirklich vollständig abgesaugt wird, zum anderen können durch zu kräftiges Absaugen Schleimhautläsionen entstehen (3). Ansonsten gilt für die doppelläufige Sonde das, was über die Einhorn-Sonde gesagt wurde (62).

Schließlich wurde 1953 von Bartelheimer eine dreiläufige Sonde entwickelt, an deren unterem Abschnitt sich im Abstand von 15 cm zwei aufblasbare Gummiballons befinden (3). Durch die aufgeblasenen Gummiballons ist ein sicherer Abschluß zum Magen und gegen tiefere Darmabschnitte gewährleistet, so daß das gesamte in das Duodenum abgesonderte Gallen- und Pankreassekret quantitativ ohne Beimengung von Speichel und Magensaft entnommen werden kann; ein Abfließen in distale Darmabschnitte ist nun außerdem nicht mehr möglich (3). Neben diesem großen Vorteil hat die Bartelheimer-Sonde allerdings auch viele Nachteile. So ist das Einführen schwieriger als bei der Einhorn-Sonde und gelingt nur bei etwa 70 % der Patienten (77, 98). Neben der größeren Belästigung des Patienten beim Schlucken kommt es häufig auch beim Aufblasen der Ballons zu Schmerzen. So stellt diese Art der Duodenalsondierung für den Patienten eine Belastung dar, welche das Untersuchungsergebnis mehr oder minder verfälschen kann (98). Weiterhin ist es schwierig, die Sonde richtig im Duodenum zu plazieren. Ist das gelungen, so kann es durch die Peristaltik dazu kommen, daß die aufgeblasenen Ballons distalwärts verschoben werden und die Papilla vateri verlegen, was zu

einem Sistieren des Gallenflusses führt (4). Brunner erwähnt die Möglichkeit einer Freisetzung gastrointestinaler Hormone durch den Dehnungsreiz, wodurch das Untersuchungsergebnis wieder verändert wird (14). Auch Baumann et al. fanden einerseits die Ruhesekretionswerte durch die mechanische Reizwirkung der Ballons erhöht, zum anderen sahen sie auffallend niedrige Werte, die sie mit einer "mechanischen Erschöpfung durch die Einführungsprozedur" erklärten (4). Insgesamt erschienen ihnen so viele Ergebnisse durch die Bartelheimer-Sonde quantitativ verfälscht, daß sie sich bei ihren weiteren Untersuchungen für die Einhorn-Sonde entschlossen. Wolf berichtet ebenfalls über einen deutlichen Anstieg des Sammelvolumens nach Aufblasen der Ballons; auch er spricht davon, daß das Aufblasen der Ballons einen erheblichen mechanischen Reiz darstellt (97), und man deshalb nicht von physiologischen Verhältnissen ausgehen kann.

Zuletzt sei noch auf eine Fehlermöglichkeit hingewiesen, die bei Choleresеuntersuchungen mit allen Arten von Duodenalsonden zu berücksichtigen ist. Bei nicht cholezystektomierten Probanden, und das dürften wohl die meisten sein, ist es nicht möglich, zwischen Leber- und Blasengalle zu unterscheiden. So könnte eine gesteigerte Cholerese durch eine Gallenblasenkontraktion vorgetäuscht werden. Ritter hat jedoch in seinen Untersuchungen gezeigt, daß es anhand der erhaltenen Ergebnisse sehr wohl möglich ist, eine Cholerese von einer Cholekinese zu unterscheiden: kommt es in einem Beobachtungszeitraum von 5 oder 10 Minuten zu einem Volumen- und Bilirubinanstieg um das Mehrfache mit nachfolgendem steilen Abfall, so gilt dies als "untrügliches Zeichen einer Gallenblasenausschüttung" (77). Es kann außerdem versucht werden, vor der eigentlichen Choleresеuntersuchung die Gallenblasenkontraktion medikamentös zu provozieren. Während das häufig verwendete Magnesiumsulfat dies

nicht in jedem Fall vermag, wirken Hypophysin und Cholezystokinin sicherer (77).

Neben der Duodenalsondierung gibt es noch eine andere Möglichkeit, den Gallefluß zu untersuchen. Patienten, bei denen der Chirurg neben der Cholezystektomie die Indikation zu einer Choledochusrevision gestellt hat, um etwa hier gelegene Steine zu entfernen, erhalten postoperativ eine Choledochusdrainage. Es handelt sich dabei um einen t-förmigen Drain, durch den man über einen längeren Zeitraum Lebergalle, vermischt mit dem Sekret der Schleimhautdrüsen der Gallenwege, gewinnen kann. Die Vortäuschung einer gesteigerten Cholerese durch eine Gallenblasenkontraktion ist hier ausgeschlossen, da die Gallenblase ja schon entfernt worden ist. Auf den ersten Blick scheint diese Methode für Choleresebeobachtungen ideal zu sein, doch bei genauerer Betrachtung erkennt man, daß man keineswegs von physiologischen Verhältnissen ausgehen kann. Zuerst ist zu bedenken, daß die Patientengruppe, die für diese Art der Gallegewinnung herangezogen werden kann, in jedem Fall irgendwelche pathologischen hepatobiliären Veränderungen haben wird. Diese theoretische Überlegung findet sich in verschiedenen Untersuchungen bestätigt. In seinen "Beobachtungen der Gallesekretion des Menschen", die Mollowitz an Patienten mit T-Drain machte, berichtet er, daß bei allen 43 Patienten, deren Leber histologisch untersucht wurde, ein krankhafter Befund erhoben wurde (62). Die Diagnosen reichen von der "Cholianiolitis" über den "beginnenden Leberumbau" bis zur "Zirrhose". In der Arbeit von Eulenburg, der die Wirkung von fünf pflanzlichen Kombinationspräparaten an Patienten mit T-Drain untersucht hat, findet man ebenfalls, daß bei keinem der leberbiopsierten Patienten die Leber gesund war (25). In den meisten Fällen ist der Grund für eine Choledochusrevision ein Stein im Hauptgallengang. Die Folgen davon sind Cho-

lestase und ein erweitertes Gallenwegssystem. Bei diesen Patienten kommt es postoperativ zu einer gesteigerten Cholerese (9, 80), so daß man auch deshalb nicht von physiologischen Verhältnissen ausgehen kann. Daneben verändern Narkose und das Operationstrauma selbst die Galleproduktion (72, 80, 92). Unmittelbar nach der Operation ist die Gallesekretion sehr gering und erholt sich erst wieder im Lauf von etwa zehn Tagen (62). Neben der herabgesetzten Galleproduktion bewirken Narkose und Operation auch einen gestörten Rhythmus der Gallensekretion (62). Während und nach der Operation bekommen die Patienten in jedem Fall verschiedene Medikamente, die die Gallebildung wiederum beeinflussen können. Daneben bedingt der liegende T-Drain selbst Exkretions- und Motilitätsstörungen des Gallenwegssystems.

Durch die Ableitung der Galle nach außen wird außerdem der enterohepatische Kreislauf unterbrochen. Ist dies für mehr als eine Stunde der Fall, so fließt eine Galle, deren Menge und Zusammensetzung verändert ist (92).

Der Gallefluß kann ferner durch unterschiedliche Druckverhältnisse im Gallenwegssystem verändert werden, die sich je nach Höhe der ableitenden Drainage einstellen (25).

Ein Nachteil, der den einfachen Duodenalsonden angelastet wird, tritt auch bei nicht-blockierbaren T-Drains auf: auch hier kann eine unkontrollierbare Gallenmenge in den Dünndarm abfließen (62).

Zum Schluß noch ein Beispiel, das für sich selbst spricht. Daß Dehydrocholsäure ein sehr starkes Choleretikum ist, ist seit langem bekannt und in zahlreichen Arbeiten bestätigt worden. In einer Untersuchung an 20 Patienten mit

T-Drain kam es jedoch nach Dehydrocholsäure zu keiner Vermehrung der Gallenmenge (62).

Auch hieraus ist ersichtlich, wie wenig verläßlich Werte über die Cholerese sind, die an fisteltragenden Patienten gewonnen wurden, wo "weder das Organ gesund noch die Untersuchungsbedingungen physiologisch" (14) sind.

III. FRAGESTELLUNG

A. Unterscheidet sich die Wirkung des Cholagogums bei Bewertung von Gruppenergebnissen signifikant von einer Placebosubstanz bei methodisch gleichem Vorgehen und bei Prüfung durch die gleichen Probanden?

B. Welche Änderung der Gruppenergebnisse wird erzielt, wenn dem pflanzlichen Choleretikum ein Spasmolytikum zugesetzt wird?

IV. PROBANDENGUT, MATERIAL, METHODE

A. Zahl und Art der Probanden

Es wurden 29 Probanden insgesamt 62mal sondiert. Bei 14 Probanden gelang es trotz wiederholter Versuche nicht, die Sonde in das Duodenum einzuführen. Untersucht werden konnten schließlich 15 Probanden, die je dreimal an drei verschiedenen Tagen sondiert wurden. Es handelte sich dabei um 6 männliche und 9 weibliche Studenten im Alter von 20 bis 28 Jahren, die sich freiwillig für die Untersuchung zur Verfügung gestellt hatten.

B. Verfahren der Saftgewinnung und Art der Stimulation

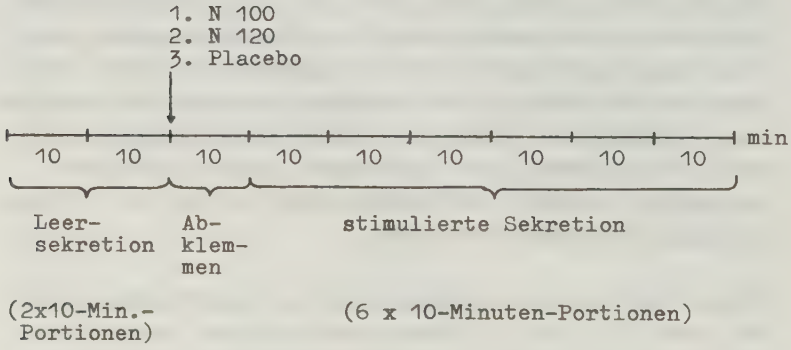
Der seit 12 Stunden nüchterne Proband schluckte im Sitzen die Einhorn'sche Duodenalsonde bis zur Marke 55 cm. Das weitere Schlucken der Sonde bis zur Marke 75 cm erfolgte langsam unter körperlicher Bewegung, z.B. Treppensteigen. Der Proband nahm anschließend eine Rechtsseitenlage ein, wobei das Becken durch eine Unterlage erhöht wurde. Mißlang das Einführen in den Dünndarm, so wurde nach Rückziehen der Sonde der Versuch der Duodenalsondierung wiederholt. Die optimale Lage im Dünndarm zeigte ein klarer goldgelber, spontan abfließender Saft an, der mit Indikatorpapier alkalisch reagierte.

Dieser Saft wurde in Erlenmeyerkolben aufgefangen, in denen jeweils 10 ml 0,1 n NaOH vorgelegt war. Nachdem zwei 10-Minuten-Portionen der Leersekretion erhalten worden waren, erfolgte die Stimulation. Es wurde derselbe Proband bei methodisch gleichem Vorgehen dreimal untersucht, wobei jedes Mal mit einem anderen Mittel stimuliert wurde:

1. N 100: ein Gemisch pflanzlicher Stoffe[+]
2. N 120: das gleiche Gemisch unter Zusatz eines Spasmolytikums
3. Placebo

Es handelte sich hierbei um einen doppelten Blindversuch, d.h., weder dem Untersucher noch dem Probanden war bekannt, welches der Präparate jeweils appliziert wurde.

Alle drei Mittel lagen in Kapselform vor. Es wurden jeweils zwei Kapseln aufgeschnitten, die darin enthaltene Flüssigkeit in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, mit einer Spritze durch die Sonde in das Duodenum injiziert und mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Nachdem die Sonde 10 Minuten abgeklemmt war, wurde der Duodenalsaft in sechs 10-Minuten-Portionen gesammelt.



[+]Es wurde das Präparat Cholagogum der Fa. Nattermann verwendet.

C. Bestimmungsmethoden

1. Volumen

Die Volumina der acht erhaltenen 10-Minuten-Portionen wurden mit einem Meßzylinder bestimmt. Von den erhaltenen Meßwerten mußten jeweils noch 10 ml abgezogen werden, da den einzelnen Portionen 10 ml Natronlauge vorgelegt worden waren.

2. Trypsin

Nach der Volumenmessung erfolgte zuerst die Bestimmung des Trypsins, da dieses Enzym bei längerem Stehen relativ schnell inaktiviert wird. Die Trypsinbestimmung erfolgte photometrisch nach der Methode von Erlanger et al. (24). Die Extinktionen wurden bei einer Wellenlänge von 405 nm zweimal im Abstand von 15 Minuten gegen Luft gemessen. Verwendet wurde eine Testkombination der Fa. Böhringer Mannheim, die aus zwei Lösungen besteht:

Lösung 1: 0,2 mol/l Tris-Puffer mit einem pH von 7,8 und 25 mmol/l $CaCl_2$

Lösung 2: 12 mmol/l Benzoylarginin-p-nitranilid

Die Bestimmung wurde folgendermaßen durchgeführt:
Der frisch gewonnene Duodenalsaft wird mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:10 verdünnt. In ein Reagenzglas werden 2 ml der Lösung 1 und 0,2 ml der Lösung 2 pipettiert, gemischt und 5 Minuten lang im Wasserbad bei $25^{o}C$ inkubiert. Danach werden 0,2 ml des verdünnten Duodenalsaftes dazu pipettiert. Mit einer Glasküvette von 1 cm Schichtdicke wird nun die Extinktion E_1 gemessen. Anschließend kommt die Probe wieder ins Wasserbad, und genau 15 Minuten nach der ersten Ablesung wird die Extinktion E_2

bestimmt. Um genaue Werte zu erzielen, wird auch noch die nicht-enzymatische Hydrolyse von Benzoyl-p-nitranilid, der sogenannte Wasserwert WW, ermittelt. Dazu erfolgt die Bestimmung mit Wasser statt Duodenalsaft. Die hier eventuell gefundene Extinktionsdifferenz wird von der Extinktionsdifferenz $E_2 - E_1$ abgezogen.

Die Trypsinkonzentration errechnet sich aus der Formel

$$(E_2 - E_1 - WW) \times \text{Verdünnung} \times 80{,}8 = U/l$$

Um die Trypsinleistung zu erhalten, muß die Konzentration mit dem Volumen multipliziert werden:

$$\text{Enzymaktivität/1000 ml} \times \text{Volumen} = mU$$

3. Bikarbonat

2 ml Duodenalsaft werden mit 8 ml Aqua dest. verdünnt und mit 3 Tropfen Methylorange als Indikator versetzt. Man titriert mit 0,1 n HCl bis zum roten Farbumschlag. Berechnung des Leistungswertes:

$$Mol_{HCO_3} \times \text{verbrauchte ml HCl} \times \text{Verdünnung} \times \text{Volumen} = mg/10\ Min$$

4. Bilirubin

Die Bilirubinbestimmung erfolgte nach der Methode von Jendrassik und Grof (47), nach dem Prinzip, daß Gesamtbilirubin in Gegenwart von Coffein mit diazotierter Sulfanilsäure zu einem Azofarbstoff gekuppelt wird, dessen Farbintensität proportional der Bilirubinkonzentration ist. Auch hier wurde eine Testkombination der Firma Böhringer Mann-

heim verwendet.

Zur Herstellung des Leerwertes wurden 0,20 ml Sulfanilsäure mit 1 ml Coffeinlösung und 0,20 ml Gallensaft gemischt, für die Herstellung der Probe wird diesem Gemisch noch 1 Tropfen Natriumnitrit zugesetzt. Leerwert und Probe werden 10 Minuten stehen gelassen, anschließend mit 1 ml Natriumtartrat versetzt und gemischt. Nach weiteren 10 Minuten erfolgt die photometrische Messung der Probe gegen den Leerwert bei einer Wellenlänge von 578 nm.

Berechnung der Bilirubinkonzentration:

Extinktionsänderung x Verdünnung x 10,8 = mg/100 ml

Der Leistungswert errechnet sich folgendermaßen:

$$\frac{\text{Bilirubinkonzentration x Volumen}}{100} = \text{mg Bilirubin}$$

D. Art der Auswertung

Bei allen vier Bestimmungen ist der Leistungswert für jede einzelne 10-Minuten-Fraktion errechnet worden, für Bilirubin und Trypsin auch die Konzentration. Die Einzelergebnisse zeigen eine große Streubreite. Für den Vergleich wird eine Gruppenauswertung der Durchschnittswerte der jeweiligen Fraktion gewählt.
Die Mittelwerte für Volumen, Bikarbonat, Trypsin und Bilirubin werden graphisch dargestellt und die Mittelwertskurven von N 100, N 120 und Placebo miteinander verglichen.
Bei allen vier Parametern wird auch die Stundenleistung errechnet und graphisch dargestellt.
Die statistische Sicherung des Wirkungsunterschiedes zwischen N 100 und Placebo erfolgt nach dem t-Test (68).

V. ERGEBNIS

A. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Fraktionen

1. Volumenleistung (in ml)

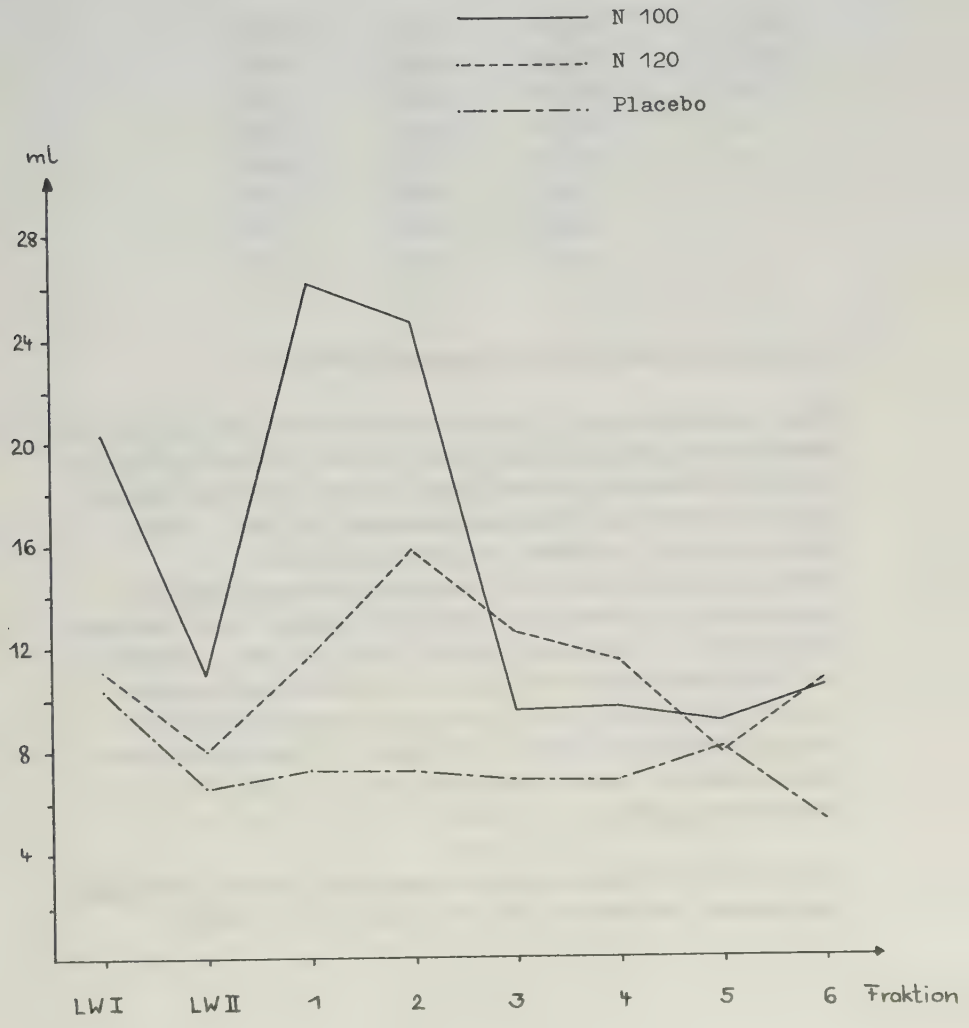
a. Tabellarische Darstellung der Durchschnittswerte

	N 100	N 120	Placebo
LW I	20,46	11,03	10,39
LW II	11,03	8,03	6,43
1	26,20	11,67	7,25
2	24,63	15,80	7,14
3	9,50	12,50	6,86
4	9,63	11,47	6,82
5	9,03	7,87	8,00
6	10,53	10,66	5,14

b. Vergleich der Mittelwertskurven (Abb. 1)

Bei allen drei Mittelwertskurven ist die Volumenleistung in der 1. Fraktion der Leersekretion höher als in der zweiten, was sich durch den Sondenreiz erklären läßt. Nach Stimulation mit N 100 erfolgt eine Volumenzunahme gegenüber der Leersekretion um 138 %, die auch in den nächsten 10 Minuten annähernd gleich bleibt. In der 3. Fraktion nimmt die Volumenleistung auf Werte knapp unterhalb der Leersekretion ab und bleibt auf diesem Niveau bis zum Ende der Stunde. Die Volumenzunahme nach N 120 ist geringer und erreicht erst in der 2. Fraktion ihr Maximum, ab hier kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme.
Die Gabe der Placebosubstanz bewirkt keine Volumenzunahme. Der Wirkungsunterschied zwischen N 100 und Placebo war hoch signifikant ($p < 0{,}0005$).

Abb. 1
Volumenleistung
(Mittelwerte)



2. Bikarbonatleistung (in mg)

a. Tabellarische Darstellung der Durchschnittswerte

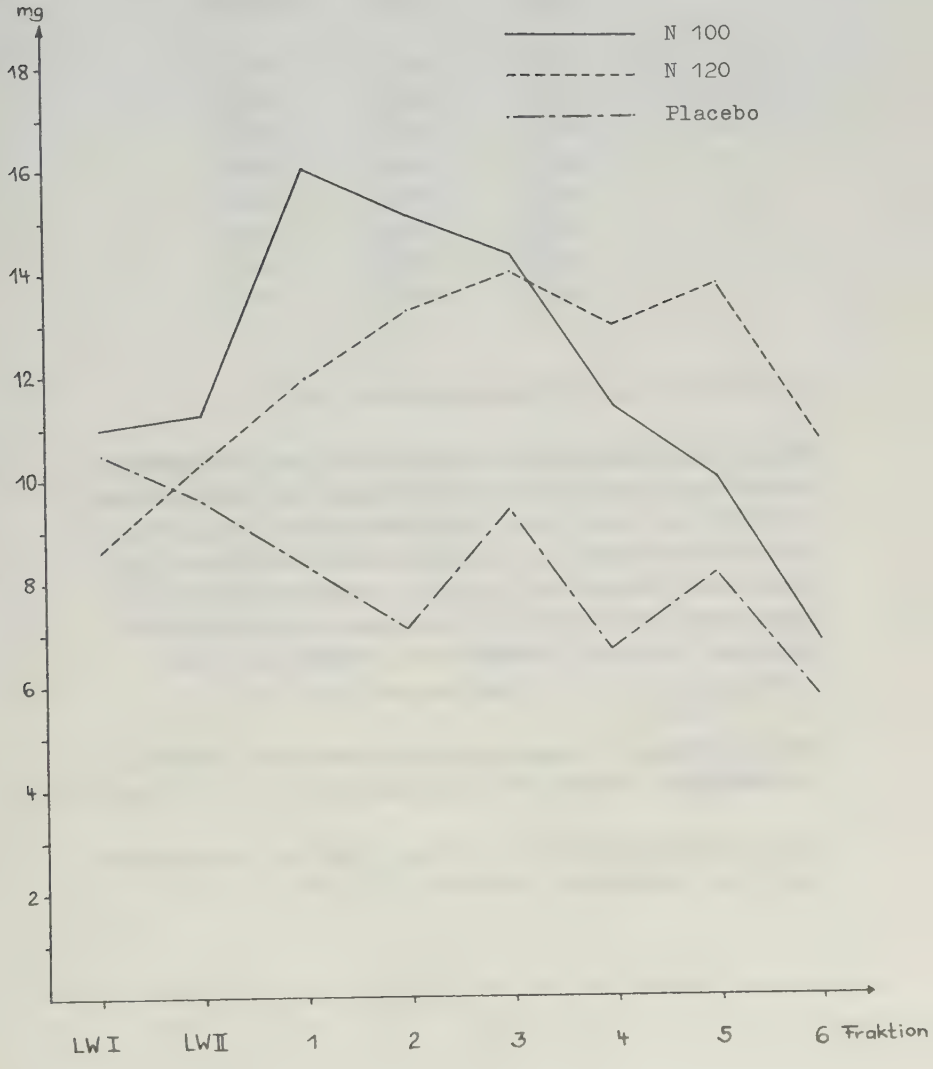
	N 100	N 120	Placebo
LW I	10,94	8,57	10,62
LW II	11,28	10,36	9,66
1	16,02	12,00	8,42
2	15,12	13,30	7,08
3	14,37	14,07	9,43
4	11,42	12,99	6,68
5	10,03	13,82	8,22
6	6,80	10,77	5,78

b. Vergleich der Mittelwertskurven (Abb. 2)

Nach Stimulation mit N 100 erfolgt ein steiler Anstieg gegenüber der Leersekretion, wobei in der 1. Fraktion bereits das Maximum erreicht ist. Es kommt zu einer allmählichen Abnahme der Bikarbonatleistung, in der 5. und 6. Fraktion unter die Werte der Leersekretion.
Nach Stimulation mit N 120 kommt es zu einer sehr viel langsameren Zunahme der Bikarbonatleistung, deren Maximum erst in der 3. Fraktion erreicht ist, bis zur 5. Fraktion auf etwa demselben Niveau bleibt und erst dann abfällt.
Die Mittelwertkurve nach Gabe der Placebosubstanz läßt keinen eindeutigen Verlauf erkennen; in zwei Fraktionen entsprechen die Werte denen der Leersekretion, in vier Fraktionen liegen sie darunter.

Es bestand hier ebenfalls ein hoch signifikanter Wirkungsunterschied zwischen N 100 und Placebo ($p < 0{,}0005$).

Abb. 2
Bikarbonatleistung
(Mittelwerte)



3. Trypsinkonzentration (in U/l)

a. Tabellarische Darstellung der Durchschnittswerte

	N 100	N 120	Placebo
LW I	39,2	40,6	40,4
LW II	37,8	34,6	35,2
1	100,1	109,2	33,6
2	141,0	183,8	20,4
3	64,4	180,4	16,1
4	67,5	71,2	37,9
5	50,2	67,9	44,1
6	61,3	60,4	35,5

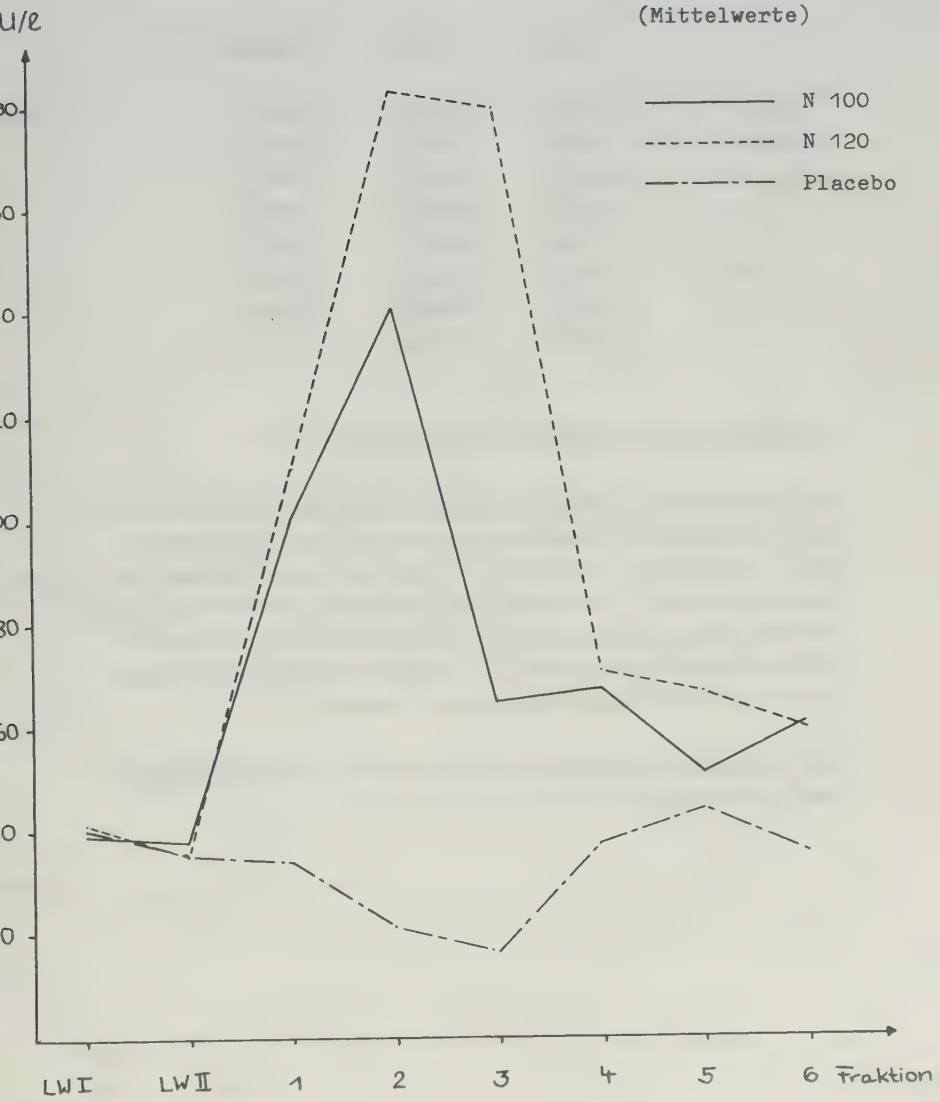
b. Vergleich der Mittelwertskurven (Abb. 3)

Während der Leersekretion zeigen alle drei Mittelwertskurven fast denselben Verlauf. Sowohl nach Stimulation mit N 100 als auch mit N 120 kommt es zu einem steilen Anstieg der Kurven. Der höchste Durchschnittswert ist nach beiden Präparaten in der 2. Fraktion erreicht, liegt aber nach N 120 höher als nach N 100 und fällt auch erst in der 4. Fraktion ab, während dies nach N 100 schon in der 3. Fraktion der Fall ist.

Nach Placebogabe bewegen sich die Werte mit gewissen Schwankungen auf Höhe der Leersekretion.

Der Wirkungsunterschied zwischen N 100 und dem Placebo ließ sich statistisch sichern ($p < 0{,}025$).

Abb. 3
Trypsin-Konzentration
(Mittelwerte)



4. Trypsinaktivitätsleistung (in mU)

a. Tabellarische Darstellung der Durchschnittswerte

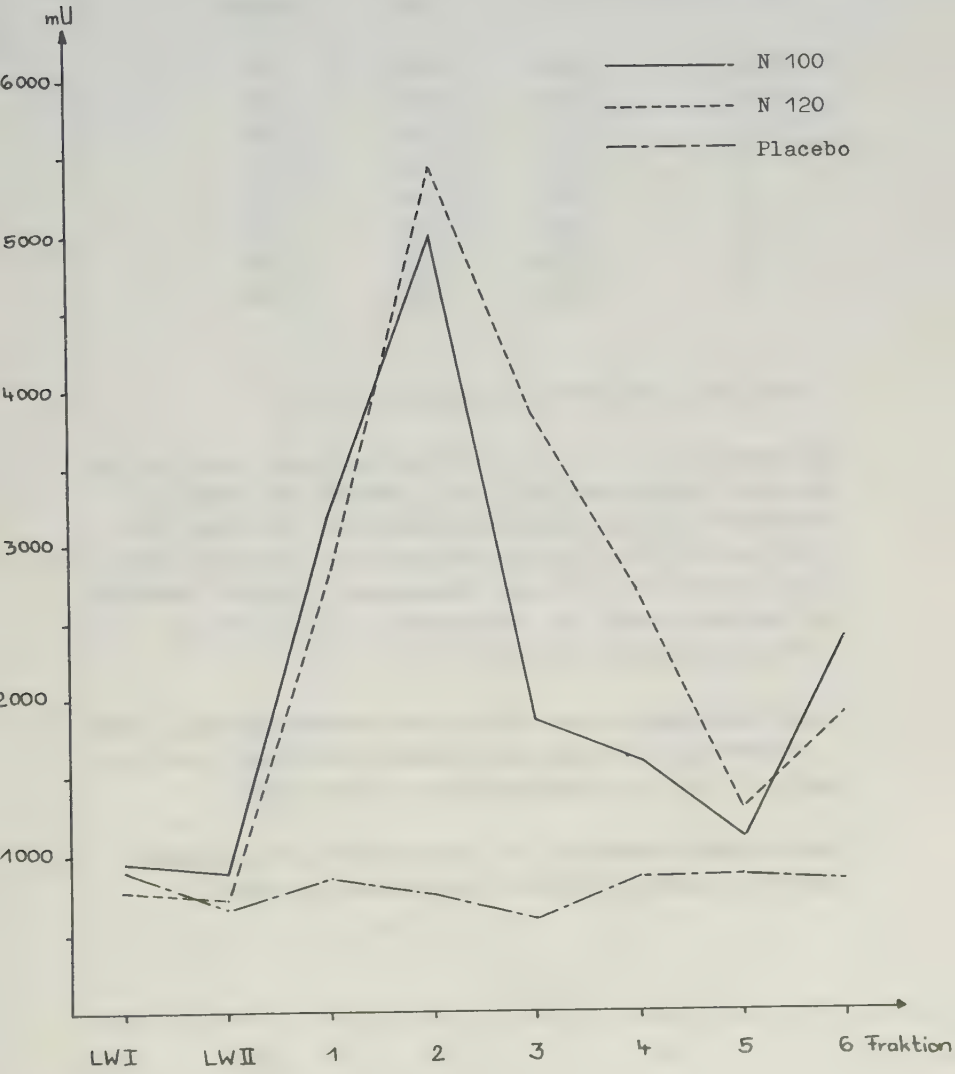
	N 100	N 120	Placebo
LW I	960,1	760,9	903,4
LW II	810,2	732,4	691,2
1	3390,1	2802,6	856,8
2	4983,9	5471,8	768,7
3	1710,6	3829,9	582,9
4	1593,7	2711,9	949,2
5	1233,4	1289,7	880,6
6	2413,0	1914,8	815,9

b. Vergleich der Mittelwertskurven (Abb. 4)

Die Werte der Leersekretion sind hier nahezu identisch. Die Trypsinaktivitätsleistung steigt nach Stimulation mit N 100 und N 120 steil an, erreicht nach beiden Präparaten in der 2. Fraktion den Höhepunkt und fällt dann ebenso steil wieder ab. Das Kurvenverhalten ist nach beiden Präparaten gleich, die Werte liegen jedoch nach N 120 bei vier Fraktionen etwas höher.

Der Wirkungsunterschied zwischen N 100 und dem Placebo war statistisch zu sichern ($p < 0,025$).

Abb. 4
Trypsin-Leistung
(Mittelwerte)



5. Bilirubinkonzentration (in mg/100 ml)

a. Tabellarische Darstellung der Durchschnittswerte

	N 100	N 120	Placebo
LW I	2,45	0,81	4,12
LW II	2,68	1,00	3,82
1	12,49	7,61	0,91
2	13,23	10,49	1,47
3	6,49	10,43	1,73
4	4,61	6,81	1,70
5	3,19	3,78	2,50
6	2,59	4,53	1,96

b. Vergleich der Mittelwertskurven (Abb. 5)

Die Werte der 1. und 2. Leerwertsfraktionen sind bei allen drei Kurven jeweils gleich, während die Höhe der Leersekretion sehr unterschiedlich ist. Nach Gabe von N 100 und N 120 steigt die Bilirubinkonzentration steil an und erreicht bei beiden Präparaten in der 2. Fraktion ihr Maximum, wobei die Konzentration nach N 100 um 2,75 mg% höher ist als nach N 120.

Nach Placebogabe sinkt die Bilirubinkonzentration in der 1. Fraktion und steigt dann langsam wieder an, ohne jedoch die Höhe der Leersekretion zu erreichen.

Hier bestand ebenfalls ein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen N 100 und dem Placebo ($p < 0{,}005$).

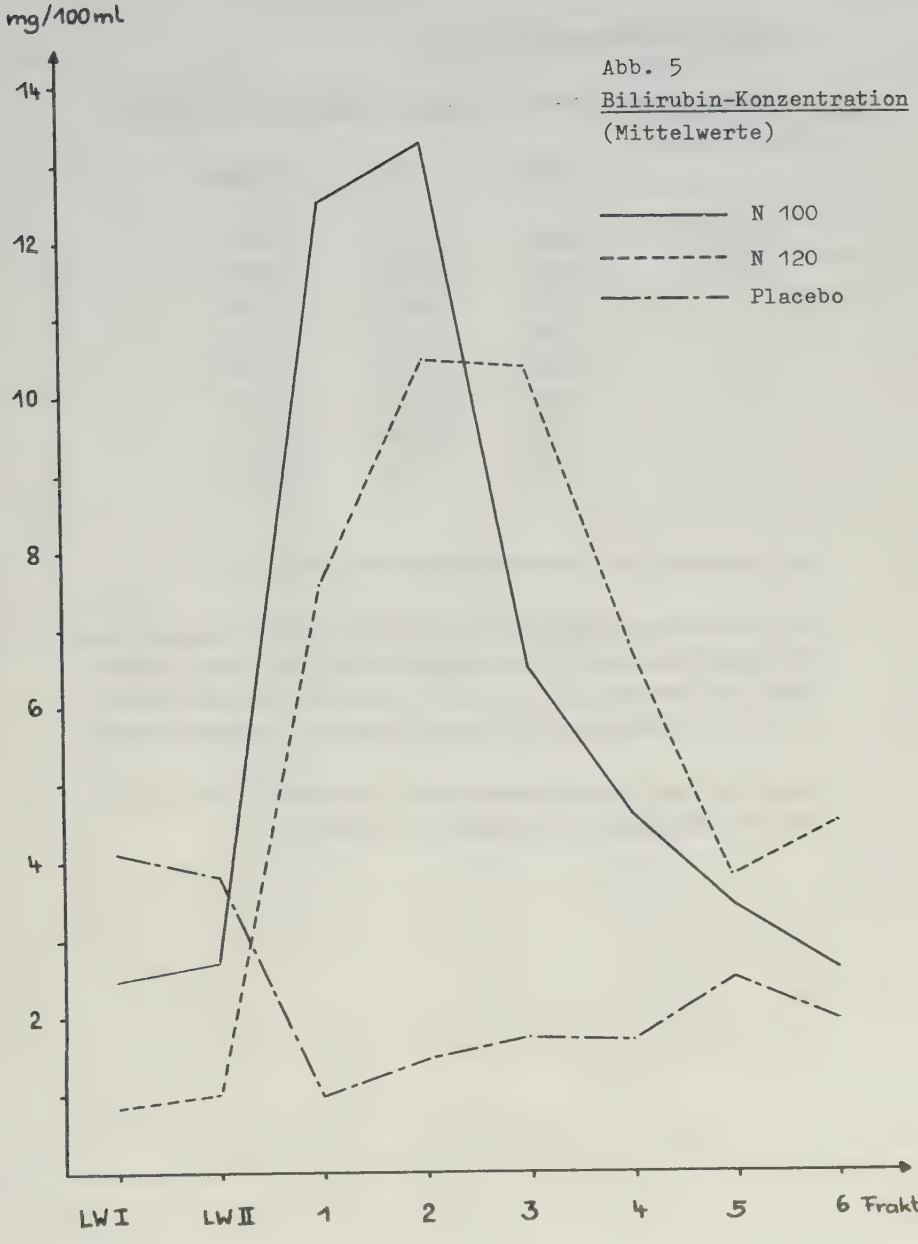


Abb. 5
Bilirubin-Konzentration
(Mittelwerte)

6. Bilirubinleistung (in mg)

a. Tabellarische Darstellung der Durchschnittswerte

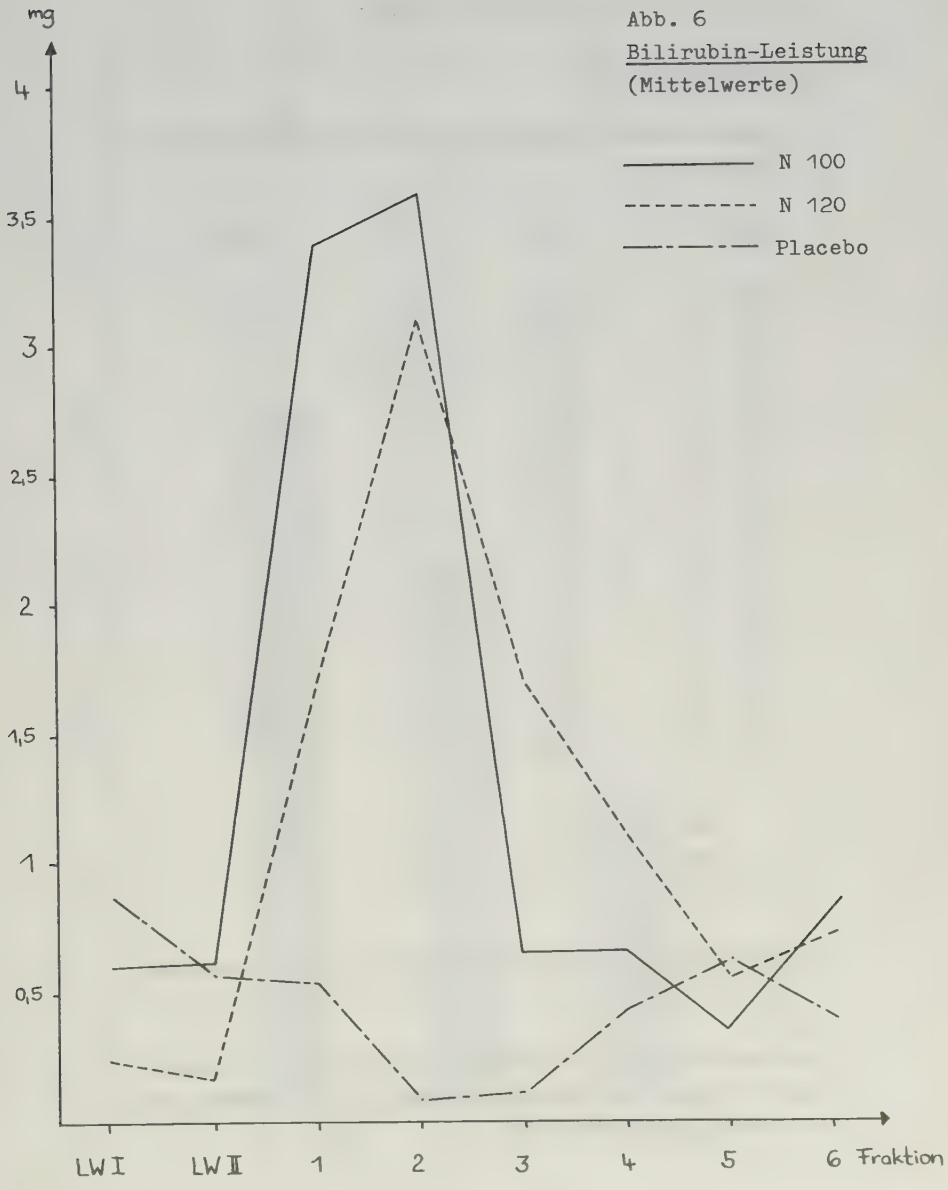
	N 100	N 120	Placebo
LW I	0,60	0,21	0,87
LW II	0,62	0,15	0,56
1	3,37	1,68	0,53
2	3,59	3,10	0,06
3	0,64	1,71	0,09
4	0,65	1,10	0,41
5	0,35	0,55	0,61
6	0,81	0,72	0,39

b. Vergleich der Mittelwertskurven (Abb. 6)

Die Mittelwertskurven der Bilirubinleistung entsprechen in etwa denen der Bilirubinkonzentration, wobei jedoch hier die Überlegenheit von N 100 und N 120 gegenüber der Placebosubstanz noch deutlicher zum Ausdruck kommt.

Hier war der Wirkungsunterschied zwischen N 100 und dem Placebo hoch signifikant ($p < 0{,}0005$).

Abb. 6
Bilirubin-Leistung
(Mittelwerte)



B. Vergleich der Stundenleistungen

1. Volumen (in ml)

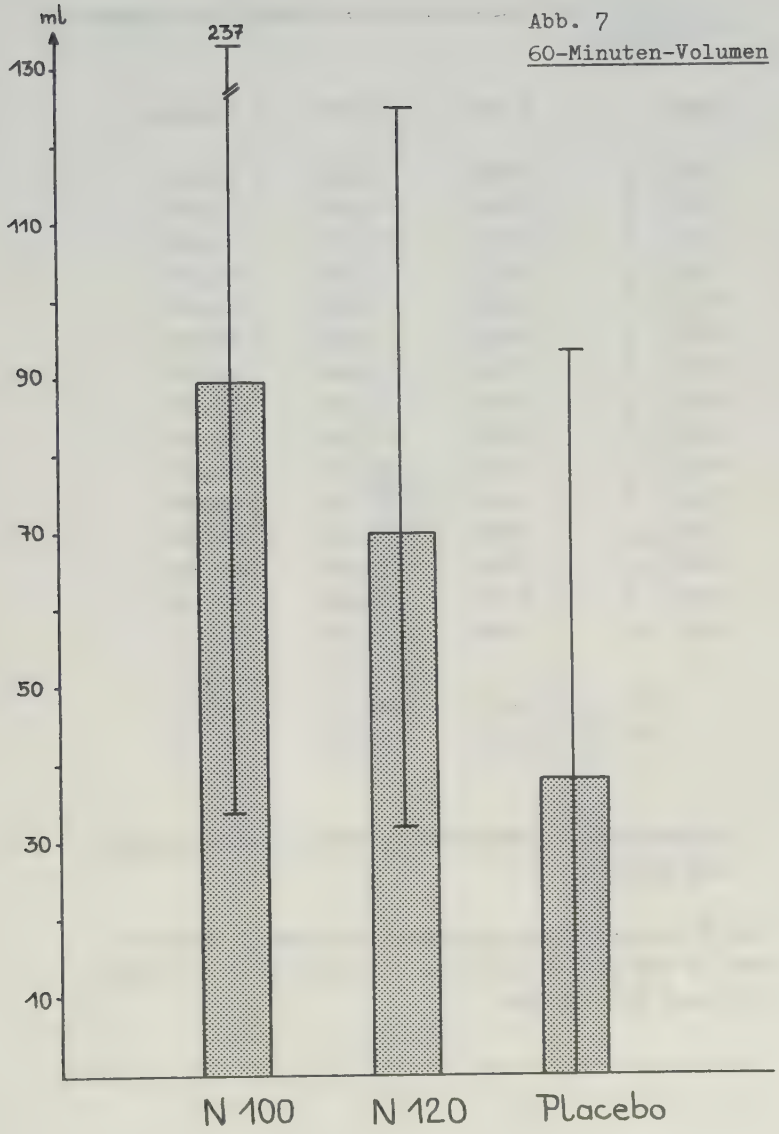
a. Tabellarische Darstellung der einzelnen Stundenleistungen

Name		N 100	N 120	Placebo
B.R.	♀	41,5	72,0	7,0
M.D.	♀	34,0	32,0	2,5
R.M.	♂	75,5	50,0	44,0
G.H.	♀	85,0	70,5	41,5
M.B.	♀	126,5	86,0	87,0
A.N.	♂	56,0	63,5	24,0
H.H.	♂	102,5	31,5	34,0
L.P.	♀	97,5	88,5	93,5
N.W.	♂	43,5	109,5	4,0
K.H.	♀	99,5	54,5	10,5
R.S.	♂	124,0	125,0	82,0
I.P.	♀	98,0	95,5	25,5
I.R.	♀	237,0	55,0	52,0
P.E.	♂	42,5	64,5	25,0
B.S.	♀	79,0	44,5	-
	Σ	1342,0	1042,0	532,5
	M̄	89,5	69,5	38,0

b. Vergleich der durchschnittlichen Stundenleistungen (Abb. 7)

Das durchschnittliche 60-Minuten-Volumen ist nach N 100 um 29 % höher als nach N 120 und um 135 % höher als nach der Placebosubstanz.

Abb. 7
60-Minuten-Volumen



2. Bikarbonat

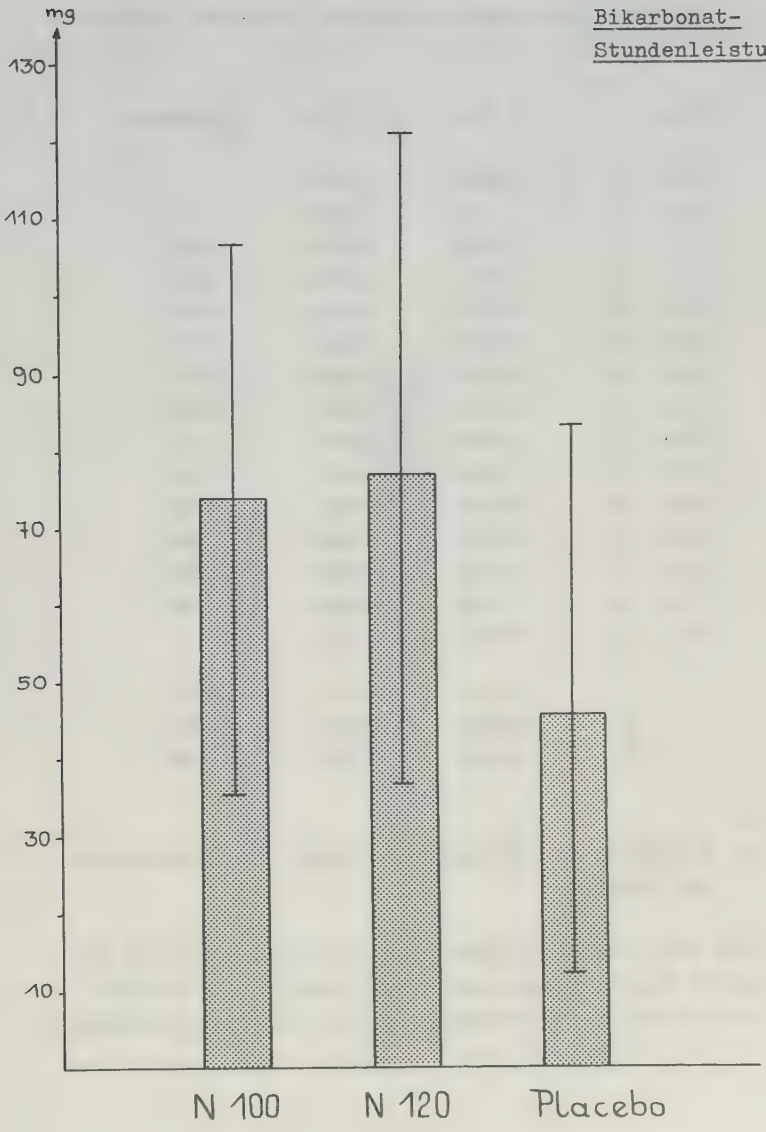
a. Tabellarische Darstellung der einzelnen Stundenleistungen

Name		N 100	N 120	Placebo
B.R.	♀	63,06	93,30	26,18
M.D.	♀	75,39	51,00	12,20
R.M.	♂	100,58	113,48	55,87
G.H.	♀	89,11	85,89	49,71
M.B.	♂	107,11	84,89	83,49
A.N.	♀	53,53	99,13	49,47
H.H.	♂	79,48	62,94	42,99
L.P.	♀	71,03	37,58	43,27
N.W.	♂	35,47	121,55	30,91
K.H.	♀	57,10	52,60	38,87
R.S.	♂	34,73	81,15	55,86
I.P.	♀	83,09	111,21	54,87
I.R.	♀	97,50	51,85	46,53
P.E.	♂	98,65	59,42	40,12
B.S.	♀	59,84	48,27	-
	Σ	1105,87	1155,35	638,33
	$\bar{M}$	73,72	77,02	45,60

b. Vergleich der durchschnittlichen Stundenleistungen (Abb. 8)

Die Bikarbonatstundenleistung ist nach N 100 und nach N 120 nahezu identisch, jedoch um 64 % größer als nach Placebogabe.

Abb. 8
Bikarbonat-
Stundenleistung



3. Trypsin (in mU)

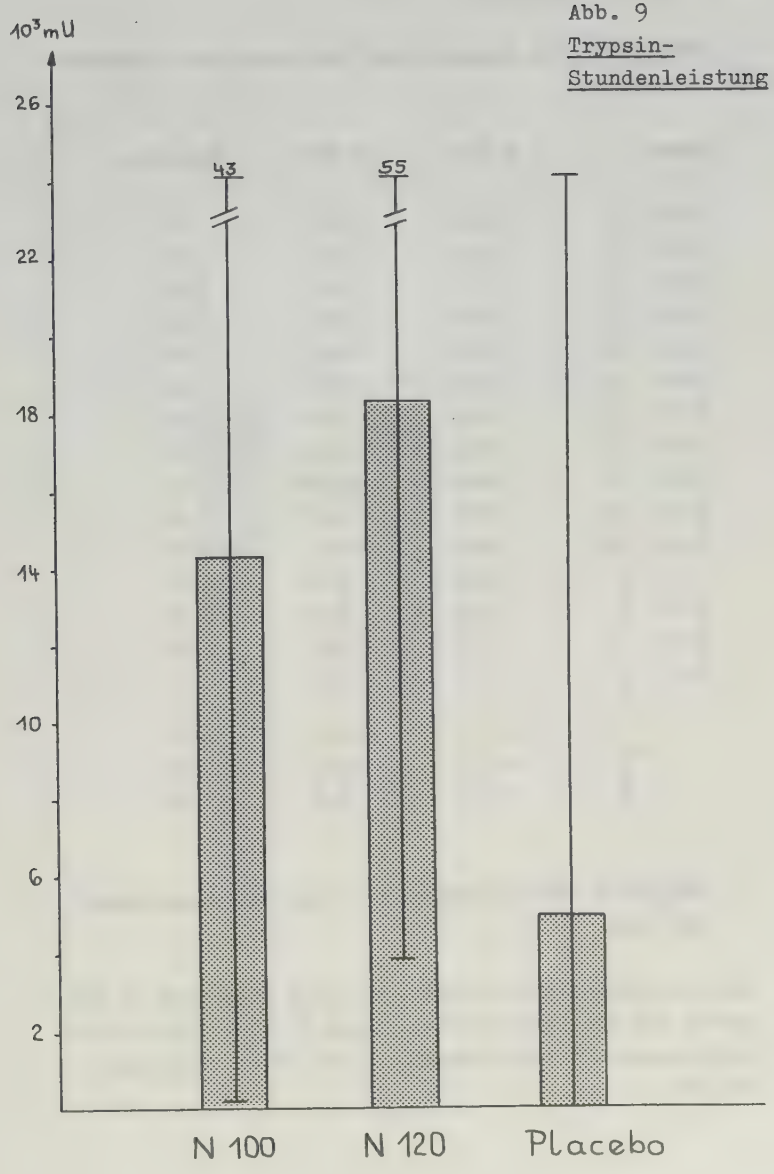
a. Tabellarische Darstellung der einzelnen Stundenleistungen

Name		N 100	N 120	Placebo
B.R.	♀	6066	27346	0
M.D.	♀	31	3823	0
R.M.	♂	9553	13542	4980
G.H.	♀	3916	10726	2354
M.B.	♂	24931	12974	16341
A.N.	♀	6518	6688	2150
H.H.	♂	16160	9590	4857
L.P.	♀	12713	8982	14420
N.W.	♂	28868	55074	0
H.K.	♀	14340	6567	19
R.S.	♂	23019	49464	24237
I.P.	♀	42792	5606	412
I.R.	♀	11496	14272	107
P.E.	♂	4192	44792	84
B.S.	♀	10291	5570	-
	Σ	214886	274966	69961
	$\bar{M}$	14326	18331	4997

b. Vergleich der durchschnittlichen Stundenleistungen (Abb. 9)

Die Trypsinaktivitätsstundenleistung ist nach N 120 um 27 % größer als nach N 100, nach N 100 ist sie aber noch um 187 % höher als nach der Placebosubstanz.

Abb. 9
Trypsin-
Stundenleistung



4. Bilirubin (in mg)

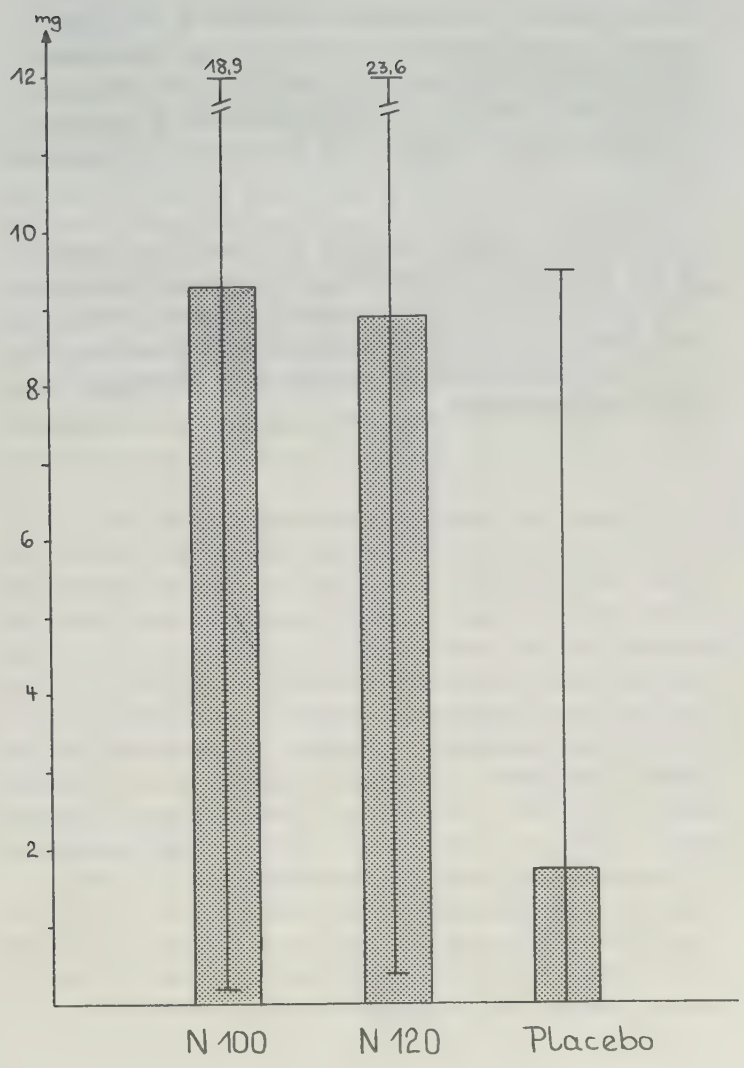
a. Tabellarische Darstellung der einzelnen Stundenleistungen

Name		N 100	N 120	Placebo
B.R.	♀	13,8	22,9	0
M.D.	♀	0,2	1,1	0
R.M.	♂	6,7	14,6	1,4
G.H.	♀	0,9	5,8	0,4
M.B.	♂	16,4	10,1	7,0
A.N.	♀	5,5	6,8	0,9
H.H.	♂	8,9	4,4	2,1
L.P.	♀	12,2	1,8	0,9
N.W.	♂	6,6	23,6	0
K.H.	♀	18,9	2,7	0,5
R.S.	♂	10,2	17,8	9,5
I.P.	♀	10,5	0,8	0,8
I.R.	♀	6,2	0,4	0,7
P.E.	♂	11,7	18,6	0,4
B.S.	♀	11,5	1,6	-
	Σ	140,2	133,0	24,6
	$\bar{M}$	9,3	8,9	1,8

b. Vergleich der durchschnittlichen Stundenleistungen (Abb. 10)

Die Bilirubinstundenleistungen sind hier nach N 100 und N 120 annähernd gleich. Nach N 100 erfolgt eine Leistungssteigerung gegenüber der Placebosubstanz um 417 %.

Abb. 10
Bilirubin-
Stundenleistung



C. Zusammenfassung des Ergebnisses

Insgesamt wurde gefunden:

1. das pflanzliche Kombinationspräparat N 100 zeigt sowohl in der Volumen- als auch in der Bikarbonat-, Trypsinaktivitäts- und Bilirubinleistung gegenüber der Placebosubstanz einen ausgeprägten Wirkungsunterschied, der in jedem Fall statistisch signifikant ist.

2. die zugesetzte spasmolytisch wirksame Komponente in N 120 verändert die galle- und pankreasstimulierende Wirkung von N 100 nur partiell, indem Sekretions- und Trypsinaktivitätsleistung verändert werden, Bikarbonat- und Bilirubinleistung sich jedoch als vergleichbar erweisen.

VI. DISKUSSION

A. Diskussion der Methode

Wie andere Untersuchungen (60, 87) schon gezeigt haben, ist auch bei Einhaltung möglichst konstanter Versuchsbedingungen die Sondenuntersuchung mit einer großen Fehlerbreite belastet. Schon bei Vergleichsuntersuchungen gleicher Patienten unter festgelegter Vorbedingung macht sich diese Tatsache bemerkbar. Aus diesem Grund ist es zweckmäßig, nicht das Ergebnis der Einzeluntersuchung, sondern die Durchschnittswerte aus Gruppenuntersuchungen zu vergleichen. Voraussetzung einer Vergleichbarkeit ist dabei auch, daß die Abnahme der Fraktionen des Duodenalsaftes und die qualitativ-quantitative Prüfung einzelner Bestandteile im Duodenalsaft durch gleiche Untersucher, d.h. mit der gleichen individuellen Fehlerbreite erfolgt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde aus dieser Begründung heraus die Darstellung der Mittelwerte vorgenommen, zunächst als Angabe der mittleren Konzentration, dann als Angabe der mittleren Leistung, gemessen nach Einwirkung von drei verschieden choleretisch aktiven Substanzen. Die Applikation der Wirkstoffe durch die liegende Duodenalsonde wurde deshalb vorgenommen, um möglichst sicher nur die duodenale Wirkung zu erfassen und eine Vorreizung, d.h. indirekte Stimulation während der Magenpassage, auszuschließen. Auf die Verwendung einer Doppelballonsonde wurde bewußt verzichtet, da der Dehnungsreiz nach Aufblasen des Segmentverschlusses eine verstärkte Sekretion hervorruft und dadurch das Ergebnis der Volumensammlung ähnlich verändert wie etwa bei Verwendung der ballon-freien Einhorn-Sonde der nachfließende Magensaft. In der vorliegenden Darstellung ist diese sonden-

bedingte Fehlerquelle deshalb von untergeordneter Bedeutung, weil a. die Probanden für jede der drei Versuchsreihen die gleichen waren und weil b. der durch Sondenreiz entstandene Fehler als relativ konstant angesehen werden kann.

B. Diskussion des Ergebnisses

Das Ergebnis ist deshalb von allgemeinem Interesse, weil es neben einer Aussage zur Stundensekretionsleistung auch eine weitere zur Verteilung der Wirkungsintensität während der Untersuchungszeit nach Applikation der Wirkstoffe ermöglicht. Von den mitgeteilten Werten ist zweifellos die 60-Minuten-Leistung für einen Vergleich der Wirkung am besten geeignet, die mittlere Konzentration dagegen kann nur als Anhaltswert benützt werden und ist nur in engem Vergleich mit der Volumensekretion zu bewerten. Neben diesen Aussagen zur Verläßlichkeit der mitgeteilten Befunde ist bemerkenswert, daß die drei als Choleretika verwendeten Präparationen im zeitlichen Ablauf des Versuchs durchschnittlich sehr verschiedene Sekretionsleistungen ausgelöst haben. Dies zeigt sich schon bei Vergleich der mittleren Volumenleistung, läßt sich aber auch an den Mittelwerten der Trypsin- und Bilirubinleistung darstellen. Mittlere Leistungswerte und mittleres Konzentrationsverhalten zeigen eindeutig, daß den aus pflanzlichen Wirkstoffen zusammengesetzten Präparationen eine choleretisch-cholekinetische Wirkung zukommt, während das Placebo gerade hinsichtlich der Konzentrations- wie auch der Leistungswerte keine sicher die Sekretion stimulierende Wirkung erkennenläßt. Eingehend auf die Frage, ob das in einer der Präparationen enthaltene Spasmolytikum entscheidend die Sekretion verändert, wird nachgewiesen, daß für einen Parameter (mitt-

lere Trypsinaktivität/Stunde) ein solcher Unterschied aufgetreten ist, die anderen Parameter sich nur in den Volumen- und Konzentrationsverhalten der Einzelfraktionen unterscheiden, nicht jedoch in der mittleren Stundensekretionsleistung. Aus diesem Ergebnis wird deutlich, daß bei vorhandener choleretisch-cholekinetischer Wirkung einer Substanz der Zusatz eines Spasmolytikums keine entscheidende Vermehrung der Sekretionsleistung erzielt, ausgenommen die des Trypsins.

C. Praktische Bedeutung des Untersuchungsergebnisses

Das vorliegende Untersuchungsergebnis zeigt, daß die angezweifelte choleretisch-cholekinetische Wirkung von Wirkstoffkombinationen pflanzlicher Herkunft (27) durchaus nachweisbar ist. Insbesondere der Vergleich mit der Placebosubstanz macht diese Aussage deutlich. Entsprechend ist die Verwendung pflanzlicher Wirkstoffkombinationen zur Verbesserung der Cholerese/Cholekinese durchaus zu empfehlen. Da es sich, wie auch für die Zusammensetzung der verwendeten Wirkstoffkombination gesichert, um niedrige Wirkstoffkonzentrationen handelt, ist dieser Effekt für Langzeitbehandlungen auszunützen. Mit Nebenwirkungen ist bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung kaum zu rechnen. Allerdings ist Voraussetzung, daß die extrahepatischen Gallenwege unbehindert sind, d.h. keine Drainage oder andere Verbindungen die Galle künstlich ableiten und den vegetativen Tonus des Gallenwegssystems verändern.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In einer Dreifachuntersuchung an 15 freiwilligen Probanden ließ sich zeigen, daß choleretisch-cholekinetisch wirksame pflanzliche Stoffe eindeutig eine Sekretionswirkung haben, wenn man sie gegen eine inerte Substanz vergleicht. Es wird dargelegt, in welchen Zusammenhang das Untersuchungsergebnis zu stellen ist und worauf sich die Empfehlung gründet, pflanzliche Wirkstoffe als Langzeitcholeretika zu verwenden. Das Untersuchungsergebnis wird mit den Angaben aus anderen Arbeiten verglichen.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Angelucci, L., L. Micossi, F. Cantalamessa, G. Linari — The choleretic and cholagogue actions of caerulein in the rabbit. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 196, Suppl. 196:92 (1972)

2. Baldwin, J., F. W. Heer, R. Albo, L. Ruby — Effect of vagus nerve stimulation on hepatic secretion of bile in human subjects

3. Bartelheimer, H., H. Maring, H. J. Stimming — Quantitative fraktionierte Pankreassaftuntersuchungen bei Pankreas- sowie Gallenwegs- und Lebererkrankungen. Klin. Wschr. 33, 160 (1955)

4. Baumann, J. Ch., K. Heintze, H.-W. Muth — Klinisch-experimentelle Untersuchungen der Gallen-, Pankreas- und Magensaftsekretion unter den phytocholagogen Wirkstoffen einer Carduus marianus-Chelidonium-Curcuma-Suspension. Arzneim.Forsch. 21, 98 (1971)

5. Bayliss, M. M., E. H. Starling — Mechanism of pancreatic secretion. J. Physiol. 18, 325 (1902)

6. Beck, K., J. Bierwisch — Vergleichende Untersuchungen einiger neuerer choleretisch wirkender Substanzen an der Ratte. Arzneim.Forsch. 20, 693 (1970)

7. Bloom, S. R. — Gastrointestinal hormones. in: Gastrointestinal physiology II, Volume 12, ed. R. K. Crane, University Park Press, Baltimore 1977

8. Bode, Ch., D. Löber, H. Goebell, W. Dölle, K. Körner — Einfluß von Sekretin und Pankreozymin auf die Gallensekretion bei Patienten mit und ohne Zeichen einer Cholestase. Acta Hepato-Gastroenterol. 19, 440 (1972)

9. Bode, Ch., G. Strohmeyer — Cholerese und Choleretika bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege. Leber-Magen-Darm 4, 65 (1974)

10. Bode, Ch., — Cholerese, Choleretika und Motilität der Gallenwege. Tijdschr. Gastroenterol. 18, 35 (1975)

11. Böhm, K. — Untersuchungen über choleretische Wirkungen einiger Arzneipflanzen. Arzneim.Forsch. 9, 376 (1959)

12. Bouchier, A. D. — The vagus, the bile, and gallstones Gut 11, 799 (1970)

13. Brunner, H. — Diätetische Beeinflussung der Gallensekretion Acta Med. Austriaca 2, 81 (1975)

14. Brunner, H. — Die simultane Bestimmung von Magenentleerung, Galle- und Pankreasenzymsekretion Acta Med. Austriaca (Suppl.), 1 (1975)

15. Brunner, H. — Magenentleerung, Pankreas- und Gallesekretion. Gleichzeitige Bestimmung mittels duodenaler Marker-Perfusion Fortschr. Med. 95, 2285 (1977)

16. Dallacker, F., M. Pauling-Walther, M. Lipp — Über gallewirksame Substanzen (1) Arzneim. Forsch. 12, 652 (1962)

17. Dallacker, F., M. Pauling-Walther, M. Lipp — Über gallewirksame Substanzen (2) Arzneim. Forsch. 12, 857 (1962)

18. Danielsson, H. — Present status of research on catabolism and excretion of cholesterol Advances in Lipid Research, 1, 335 (1963)

19. Davenport, H. W., — Pankreas-Sekretion in: Physiologie der Verdauung, S. 159, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1971

20. Debray, C., J. de la Tour, C. Rozé, C. Vaille — Independence from vagal control of biliary secretion in the rat Digestion 10, 413 (1974)

21. Desnuelle, P., J. P. Reboud, A. Ben Abdeljlil — Influence of the composition of the diet on the enzyme content of rat pancras in: Ciba Foundation Symposium on the Exocrine Pancreas, S. 90, Churchill, London 1962

22. Dreiling, D. A., H. D. Janowitz — Inhibitory effect of new anticholinergics on the basal and secretin-stimulated pancreatic secretion in patients with and without pancreatic disease Am. J. dig. Dis. 5, 639 (1960)

23. Engelhorn, R. — Die choleretische Wirkung von 1-phenyl-1-hydroxy-n-Pentan Arzneim. Forsch. 10, 255 (1960)

24. Erlanger, B. F., N. Kokowsky, W. Cohen — The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin Arch. Biochem. 95, 271 (1961)

25. Eulenburg, F., H. K. Dürr, O. Zelder, M. Fischer — Zur choleretischen Wirkung "Choleretika" beim Menschen Z. Gastroenterol. 14, 242 (1976)

26. Eulenburg, F., Ch. Bode — Einfluß einiger Choleretika auf Volumen und Inhaltsstoffe der Galle beim Menschen Z. Gastroenterol. 14, 354 (1976)

27. Eulenburg, F. — Einfluß einiger Choleretika auf Volumen und Inhaltsstoffe der Galle beim Menschen Diss. Marburg 1976

28. Fletcher, M., C. G. Clark — Changes in canine bile flow and composition after vagotomy Brit. J. Surg. 56, 103 (1969)

29. Forell, M. M., H. Stahlheber — Gallenfluß und Pankreassekretion Klin. Wschr. 44, 1184 (1966)

30. Forell, M. M., H. Stahlheber — Gallenwege und exokrines Pankreas in: Klinische Pathophysiologie Hrsg. v. W. Siegenthaler Thieme-Verlag Stuttgart 1970

31. Forell, M. M., M. Otte, H. J. Kohl, P. Lehnert, H. Stahlheber — The influence of bile and pure bile salts on pancreatic secretion Scand. J. Gastroent. 6, 261 (1971)

32. Forell, M. M., H. Stahlheber, P. Lehnert, W. Londong, H. Teufel, H. Fritz, O. Roder — Physiologie des exokrinen Pankreas in: M. M. Forell: Pankreas, S. 65 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1976

33. Forker, E. L. — Mechanism of hepatic bile formation Annu. Rev. Physiol. 39, 323 (1977)

34. Fritz, M. E., F. P. Brooks — Control of bile flow in the cholecystectomized dog Am. J. Physiol. 204, 825 (1963)

35. Geist, R. E., R. S. Jones
Effect of selective and truncal vagotomy on insulin stimulated bile secretion in dogs
Gastroenterology 60, 566 (1971)

36. Gerolami, A., J. C. Sarles
Biliary secretion and motility
Int. Rev. Physiol. 12, 223 (1977)

37. Glitsch, H. W.
Zur Behandlung von Leber-Gallenleiden mit Phytopharmaka
Hippokrates 36, 726 (1965)

38. Götz, H. G.
Cholagoga. 54
Pharm. Prax. 6, 133 (1971)

39. Götz, H. G.
Cholagoga. 54
Pharm. Prax. 9, 193 (1971)

40. Grisk, A., K. D. Thiede, B. Galle
Zur choleretischen Wirksamkeit von p-Chlorphenylalkoholen
Acta biol. med. german. 18, 77 (1967)

41. Grossman, M. J.
Nervous and hormonal regulation of pancreatic secretion
in: Ciba Foundation Symposium on the Exocrine Pancreas, S. 208
Churchill, London 1962

42. Hopton, D. S.
The influence of the vagus nerves on the biliary system
Brit. J. Surg. 60, 216 (1973)

43. Horak, W., G. Grabner
Physiologie der Gallensekretion
Acta Med. Austriaca 2, 73 (1975)

44. Hubel, K. A.
Secretin: A long progress noto
Gastroenterology 62, 318 (1972)

45. Hunt, T.
Cholagogues and choleretics
Practitioner 206, 51 (1971)

46. Jacker, H. J.
Zur Frage der Verwendung von Fel tauri in Cholagoga
Pharmazie 25, 616 (1970)

47. Jendrassik, L., P. Grof
Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins
Biochem. Zschr. 81, 297 (1938)

48. Jones, R. S., M. J. Grossman
The choleretic response to feeding in dogs
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 132, 708 (1969)

49. Jones, R. S., B. M. Smith — The effect of truncal vagotomy on taurocholate choleresis and secretin choleresis J. Surg. Res. 23, 149 (1977)

50. Jorpes, J. E., V. Mutt — Clinical aspects of the gastro-intestinal hormones secretin and cholecystokinin Scand. J. Gastroenterol. 4, 49 (1969)

51. Jorpes, J. E., V. Mutt — Cholecystokinin (CCK). Physiologie und klinische Anwendung Klin. Wschr. 48, 65 (1970)

52. Kaminski, D. C., J. Dorighi, M. Jellinek — Effect of electrical vagal stimulation on canine bile flow Am. J. Physiol. 227, 487 (1974)

53. Konturek, S. J., A. Kieta-Fyda, K. Moczurad — The influence of gastrin analogues and 2-deoxy-D-glucose on bile secretion Am. J. Dig. Dis. 12, 955 (1967)

54. Konturek, S. J., R. Klapdor — Physiologie und Pathophysiologie der Galleexkretion in: Gastrointestinale Physiologie Hrsg. von S. J. Konturek, M. Classen Verlag Gerhard Witzstrock, Baden - Baden Brüssel Köln 1976

55. Koss, F. W., — Zum Wirkungsmechanismus galletreibender Mittel an der Ratte Arzneim. Forsch. 14, 690 (1964)

56. Koss, F. W., K. O. Vollmer, M. Herrmann — Tierexperimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des neuen Choleretikums 3-Äthyl-4-oxo-5-piperidino-delta 2, alpha-Thiazolidin-Essigsäure-äthylester (Piprozolin) Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 198, 333 (1972)

57. Kuska, J. — Über den Mechanismus der Gallensekretion beim Menschen Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 34, 145 (1974)

58. Lundy, E. G., J. Migliori, R. S. Jones — An analysis of the choleretic effect of insulin J. Surg. Res. 14, 181 (1973)

59. MacDonald, A. C., C. MacKay, R. MacAllister
The effect of insulin and atropine on bile volume and composition
J. Surg. Res. 23, 155 (1977)

60. Maiwald, L., D. Hengstmann
Objektivierung einer gebesserten Cholerese
Therapiewoche 19, 36 (1969)

61. Mörsdorf, K., G. Wolf
Untersuchungen zur Wirkungspotenz einiger Choleretika
Dtsch. Med. J. 17, 303 (1966)

62. Mollowitz, G.
Beobachtungen der Gallensekretion des Menschen
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 291, 359 (1959)

63. Nahrwold, D. L., M. J. Grossman
Secretion of bile in response to food with and without bile in the intestine
Gastroenterology 53, 11 (1967)

64. Neuberger, H. O.
Untersuchungen zur Cholerese bei Patienten mit und ohne Erkrankungen der Leber oder Gallenwege. Vergleichende Wirkung der Infusion von Sekretin, Dehydrocholat und Taurocholat
Diss. Marburg 1973

65. Nieschulz, O., P. Schmersahl
Über choleretische Wirkstoffe aus Artemisia abrotanum
Arzneim. Forsch. 18, 1330 (1968)

66. Nowak, W., U. Sill, H. Lippert, R. Reding
Zusammenhänge zwischen Pankreas- und Gallensekretion
Zentralbl. Chir. 99, 1288 (1974)

67. Nowak, W., U. Sill, H. Lippert, R. Reding
Über den Zusammenhang zwischen der Galle- und Pankreassekretion und ihre Beeinflussung durch eine submaximale Dosis von 2-Deoxy-D-Glukose bei Hunden
Scr. Med. 48, 463 (1975)

68. Oppel, U. G., B. Rüger
Biomathematik, medizinische Statistik und Dokumentation
Rathgeber-Verlag OHG, München 1975

69. Pass, M., T. Heath
Effect of electrical stimulation of the vagus nerves on bile secretion in anaesthetized sheep
Aust. J. Biol. Sci. 29, 351 (1976)

70. Paumgartner, G.
Drugs and choleresis
in: Drugs and the Liver, S. 221
ed. W. Gerok, K. Sickinger
Schattauer-Verlag Stuttgart 1975

71. Paumgartner, G.
Physiologie der Gallenbildung
Radiologe 17, 58 (1977)

72. Pichlmayr, I., W. Stich, R. Pichlmayr
Die bilirubinostatische Form des postoperativen Ikterus
Med. Klin. 62, 1858 (1967)

73. Pirtkien, R., E. Surke, G. Seybold
Vergleichende Untersuchungen über die choleretische Wirkung verschiedener Arzneimittel bei der Ratte
Med. Welt 1, 1417 (1960)

74. Pissidis, A. G., C. T. Bombeck
Effects of varying degrees of vagotomy on bile flow and composition
Surg. Forum 24, 408 (1973)

75. Powell, K. C., L. C. Miller, F. P. Brooks
Effect of sham feeding on bile flow in cholecystectomized dogs
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118, 481 (1965)

76. Preisig, R., H. Strebel, G. Egger, V. MacArol
Effect of vasopressin on hepatocytic and ductal bile formation in the dog
Experientia 28, 1436 (1972)

77. Ritter, U.
Grenzen und Möglichkeiten der klinischen Testung der Choleretika
Ärztl. Wschr. 14, 288 (1959)

78. Ritter, U.
Klinische Objektivierung choleretischer Effekte. Untersuchungen mit einem Endomethylen-cyclohexenyl-äthylester
Dtsch. med. J. 10, 396 (1959)

79. Ritter, U.
Pharmakologische Beeinflussung der extrahepatischen Gallenwege
Med. Klin. 74, 1047 (1979)

80. Rundle, F. F., M. H. Cass, B. Robson
Bile drainage after choledochostomy in man, with some observations on biliary fistula
Surg. 37, 903 (1955)

81. Russell, T. R., G. L. Searle, R. S. Jones
The choleretic mechanisms of sodium taurocholate, secretin, and glucagon
Surgery 77, 498 (1975)

82. Saburov, G. E.
Effect of secretin on bile secretion under conditions of partial denervation of the liver
Bjull. Eks. Biol. Med. 59, 45 (1965)

83. Sarles, H., R. Dani, G. Prezelin, C. Souville, C. Figarella
Cephalic phase of pancreatic secretion in man
Gut 9, 214 (1968)

84. Schaffner, F.
The ultrastructure of bile secretion
in: Drugs and the Liver, S. 91
ed. W. Gerok, K. Sickinger
Schattauer-Verlag Stuttgart 1975

85. Shaw, H. M., T. Heath
The significance of hormones, bile salts and feeding in the regulation of bile
Aust. J. Biol. Sci. 25, 147 (1972)

86. Skakun, N. P., S. M. Dragovoz, N. M. Bezkorovayinaya
Effect of bile acids on biliation intensity and cholate formation
Sech. Physio. J. USSR 2, 243 (1970)

87. Sturm, E.
Pflanzliches Sekretin - Wirkung auf exkretorische Galle- und Pankreassekretion bei intraduodenaler Applikation
Diss. Würzburg 1977

88. Sum, P. T., H. Ross, R. Chung, L. Trencis, W. Silen
Studies on the regulation of hepatic bile flow
Am. J. Surg. 120, 160 (1970)

89. Surke, E.
Vergleichende Untersuchungen über die choleretische Wirkung verschiedener Arzneimittel bei der Ratte
Diss. Tübingen 1960

90. Tantury, C. A., A. C. Ivy
A study of the effect of vascular changes in the liver and the excitation of its nerve supply on the formation of bile
Amer. J. Physiol. 121, 61 (1938)

91. Tantury, C. A., A. C. Ivy
On the existence of secretory nerves in the vagi and the reflex excitation and inhibition of bile secretion
Amer. J. Physiol. 121, 270 (1938)

92. Thureborn, E.
Human hepatic bile
Acta Chir. Scand., Suppl. 303, 1 (1962)

93. Unseld, E.
Informationsschrift zum Thema Homöopathie
Deutsche Homöopathie-Union Stuttgart

94. Vollmer, K. O., F. W. Koss
Zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus des neuen Choleretikums 3-Äthyl-4-oxo-5-piperidino-2-thiazolidin-Essigsäureäthylester (Piprozolin)
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 198, 312 (1972)

95. Wheeler, H. O.
Secretion of bile
in: Diseases of the Liver
ed. L. Schiff
J. B. Lippincott Company Philadelphia - Toronto 1975

96. White, T. T.
The effect of vagotomy on biliary secretion and bile salt pool in dogs
Ann. Surg. 179, 406 (1974)

97. Wolf, Ch., U. Ritter, R. Zschocke, W. Weinert
Untersuchung der choleretischen Wirkung von Febuprol an gesunden Versuchspersonen
Münch. Med. Wschr. 118, 1285 (1976)

98. Wolf, H.
Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Gallensekretion in Verbindung mit Choleretika
Wien. Med. Wschr. 113, 634 (1963)

99. Zaterka, S., M. I. Grossman
The effect of gastrin and histamin on secretion of bile
Gastroenterol. 50, 500 (1966)

100. Zawodsky, L.
Klinische Erfahrungen mit dem Amphocholeretikum Oddibil
Wien. Med. Wschr. 124, 677 (1974)

Herrn Prof. Dr. Kochsiek danke ich sehr für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. Maiwald möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich für die Überlassung des Themas, seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit und für die Übernahme des Referates danken.

Lebenslauf

Am 23.8.1954 wurde ich als erstes Kind des Feinmechanikers Hans Pröll und seiner Ehefrau Ursula, geb. Klossek, in Erlangen geboren.

Ich besuchte von 1960 bis 1966 die Volksschule in Erlangen, anschließend vier Jahre lang die Staatliche Realschule, die ich mit dem Zeugnis der Mittleren Reife verließ. Ab September 1970 besuchte ich das Städtische Johannes-Scharrer-Gymnasium in Nürnberg. Im Juni 1973 beendete ich meine Schulzeit mit dem Abitur.

Im Wintersemester 1973 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Erlangen. Im Sommersemester 1976 wechselte ich an die Universitätsklinik Würzburg. Hier bestand ich im Mai 1980 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Ingrid Pröll

Erlangen, 10. 9. 1980